

**Gesamtschwefelausscheidung im Urin
von malignomkranken und
malignomfreien Personen
vor und nach peroraler Gabe
von Cystin**

Rulaman Benedikt Roth

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. Dr. Gustav BODECHTEL

GESAMTSCHWEFELAUSSCHIEDUNG IM URIN VON MALIGNOMKRANKEN
UND MALIGNOMFREIEN PERSONEN VOR UND NACH
PERORALER GABE VON CYSTIN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rulaman Benedikt Roth
aus München



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. LEY
Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: **14. April 1959**

Meinem guten Onkel

Professor Toni ROTH

und allen anderen, die mein Studium unterstützten,

in herzlicher Dankbarkeit gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

I. EINLEITUNG

II. AUS DER PHYSIOLOGIE DES SCHWEFELSTOFFWECHSELS

- 1) Aufnahme des Schwefels
- 2) Aufgabe des Schwefels
- 3) Abbau und Ausscheidung des Schwefels

III. SCHWEFEL UND NEOPLASIE

- 1) Veränderungen im Tumor
- 2) Veränderungen im Tumorträger
- 3) Beziehungen zu Entstehung und Wachstum von Neoplasmen

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

- 1) Die Versuchsordnung
- 2) Die Schwefelbestimmung
- 3) Kritik
- 4) Ergebnisse

V. DISKUSSION

- 1) Die Resorption des Cystins
- 2) Avidität des Tumors zu Schwefel
- 3) Retention des Schwefels im Eiweiß

VI. ZUSAMMENFASSUNG

I. EINLEITUNG

Schwefel steht mit 0,2 % unter den Bauelementen des menschlichen Körpers an achter Stelle (151 a S. 195). Diese Feststellung mag zwar auf die Bedeutung des Schwefels im Leben der Organismen hinweisen, aber sie kann als rein quantitative Angabe keine Vorstellung von der Vielfalt seiner Funktionen vermitteln. Die zahlreichen Aufgaben, die dieses Element in Bau- und Betriebsstoffwechsel erfüllt, legen die vielbearbeitete Frage nahe, ob es vielleicht auch im Problembereich der Neoplasie eine Rolle zu spielen habe, insbesondere seit HAMMETT (64, 65, 66, 67, 69, 71, 72) den Einfluss der Sulfhydrylgruppen auf die Wachstumsvorgänge erkannte.

Den unmittelbaren Anstoß zur vorliegenden Arbeit gaben jedoch nicht theoretische Überlegungen dieser Art, sondern Zufallsbefunde, die von DOMOGALLA (29) aufgegriffen und bestätigt wurden. DOMOGALLA fand im Tagesharn von 21 Krebskranken nach einer peroralen Gabe von 2 g Cystin eine durchschnittliche Mehrausscheidung von nur 191,2 mg Gesamtschwefel, während diese bei 13 gesunden Personen 544 mg, das ist grössenordnungsmässig die gesamte in 2 g Cystin enthaltene Schwefelmenge, betrug.

Ziel dieser Arbeit ist, die Ergebnisse von DOMOGALLA nachzuprüfen und an Hand von Literaturangaben einige Gesichtspunkte zu deren Deutung aufzuzeigen. Sie soll ferner Anregungen für die weitere Klärung der sich ergebenden Probleme geben. Durchführung und Bewertung dieser Untersuchung erfordern es, sich zunächst ein wenigstens skizzenhaftes Bild von der Physiologie des Schwefelstoffwechsels und seinen eventuellen Störungen bei neoplastischen Krankheiten zu verschaffen.

Ein derartiger Überblick sei daher dem experimentellen Teil vorangestellt, wobei das einzelne betont, bzw. übergangen wird, wie es den Notwendigkeiten der Arbeit am besten zu entsprechen scheint.

II. AUS DER PHYSIOLOGIE DES SCHWEFELSTOFFWECHSELS

1) Aufnahme des Schwefels.

Die wichtigsten Verbindungen: Ihre Chemie, Vorkommen, Bedarf.

a) Allgemeines

Schwefel zählt im Periodensystem zur 6. Gruppe, den Chalkogenen, und ist mit der Atomnummer 16 das dem Sauerstoff nächsthöhere homologe Element (88; S. 66 f.). Von drei möglichen Wertigkeitsstufen kommt biologische Bedeutung nur dem reduzierten 2-wertigen und dem oxydierten 6-wertigen Schwefel zu. In beiden Formen findet er sich sowohl in organischer als auch anorganischer Bindung (151 b S. 651 f.). Der tierischen Organismen zugeführte Schwefel ist im wesentlichen organisch gebunden (47) und zwar 2-wertig. So findet er sich in Form von reaktionsfreudigen Thioalkoholen, Thiolen oder Merkaptanen mit der allgemeinen Formel RSH , ihren Oxydationsprodukten, den Disulfiden, $RSSR$, und der reaktionsträgeren Thioäther, RSR . In diese Gruppe gehört auch der Schwefel der heterozyklischen Ringe und der Rhodanide. Schwefelsäureester, $R-O-SO_2-OH$, Sulfone, $R-SO_2-R$, und Sulfonsäuren, $R-SO_2-OH$, bilden die organischen Derivate des 6-wertigen Schwefels.

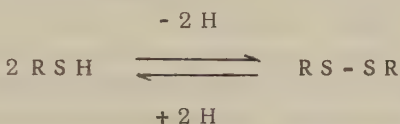
Von den anorganischen Stoffen brauchen nur die Sulfate (6-wertig) und die Sulfide (2-wertig) erwähnt zu werden. Dabei ist noch zu bemerken, dass die Tiere, jedenfalls die höheren, nicht die Fähigkeit besitzen, Schwefel in die reduzierte Form zu überführen.

Die zahlreichen Schwefelverbindungen, die als Medikamente auf verschiedenen Wegen (auch percutan) in den Körper gelangen, werden im folgenden nicht erwähnt. Eine übersichtliche Zusammenstellung davon findet sich bei HAUSCHILD (76).

b) Die einzelnen Verbindungen.

aa) Organische Verbindungen.

Cystein, α -Amino- β -thiopropionsäure, $\text{SH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$, zählt zu den Thioalkoholen und stellt die dem Serin entsprechende Schwefelverbindung dar. Cystein ist optisch aktiv und liegt in der Natur wie alle anderen Aminosäuren in der l-Form vor. Es ist leicht wasserlöslich. Durch Oxydation an der SH-Gruppe verbinden sich zwei Moleküle des Cysteins zum Disulfid Cystin.



Diese Reaktion ist reversibel und p_{H} -abhängig. Die Oxydation vollzieht sich bei p_{H} 7,6, die Reduktion in saurem Milieu (97). Der Prozess verläuft in gleicher Weise, wenn Cystein in ein Peptid eingebaut ist. Damit kommt dem Cystein-Cystin und entsprechenden Verbindungen die Rolle eines Redoxsystemes zu. Die Auffindung des Cysteins und die Klärung der Konstitution ging Hand in Hand mit der seines Disulfids Cystin.

Cystin, 1810 von WOLLASTON (214) erstmalig aus einem Blasenstein isoliert, wurde 1899 durch MÖRNER (134, 135) und unabhängig davon durch EMBDEN (36) als schwefelhaltiger Baustein der Eiweisstoffe erkannt. Seine Konstitution als α -Diamino- β -dithio-dilactylsäure, $\text{COOH}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$, ergab sich aus den Untersuchungen von FRIEDMANN (44, 45) und NEUBERG (148). Cystin ist in Wasser sehr schwer löslich (1 : 9000) (151a, S. 530), besser löslich dagegen in Mineralsäuren und alkalischen Lösungsmitteln, wie schon von WOLLASTON beschrieben (214).

Methionin, erstmalig 1921 von J.H. MUELLER (139, 140) aus Casein isoliert, wurde von BARGER und COYNE (10) 1928 in seiner Konstitution als α -Amino- γ -methyl-thio-buttersäure erkannt,

$\text{COOH}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$. Es zählt zu den Thioäthern, ist wasserlöslich und optisch aktiv.

Cystein-Cystin und Methionin sind die beiden wichtigsten schwefelhaltigen Aminosäuren und decken quantitativ nahezu den gesamten Schwefelbedarf des Organismus. Sie finden sich fast nur in den Eiweißkörpern von Pflanze und Tier. Alle tierischen Organismen sind, da sie die Verbindungen des reduzierten Schwefels nicht selbst aufbauen können, zur Deckung ihres Bedarfes an Cystin und Methionin letztlich auf pflanzliche Nahrung angewiesen, sei es mittel- oder unmittelbar. Beim Abbau der Eiweissstoffe durch die Verdauungsfermente werden die Aminosäuren in Freiheit gesetzt und anschliessend resorbiert.

Ist die Zufuhr von Cystein-Cystin und Methionin lebensnotwendig, oder kann die eine Aminosäure die andere ersetzen? Diese vielbearbeitete Frage wurde durch Untersuchungen von ROSE und seinem Arbeitskreis (215) dahingehend geklärt, dass Methionin eine unentbehrliche, essentielle, durch Cystin nicht zu ersetzende Aminosäure darstellt, während Cystin unter der Voraussetzung einer ausreichenden Methioninzufuhr entbehrlich ist. Die Höhe dieser Zufuhr bei cystinfreier Kost wird von ROSE und Mitarb. (165) vorläufig (da erst an kleiner Zahl untersucht) mit einem Minimalbedarf des erwachsenen Menschen von 0,8 bis 1,1 g und einem "Safe"-Bedarf von 2,2 g I- oder dl-Methionin pro Tag angegeben.

Der Grund für die geschilderten Verhältnisse liegt darin, dass Methionin vom Organismus zu Cystin abgebaut werden kann, wie von TARVER und SCHMIDT (187) und DU VIGNEAUD (33) eindeutig nachgewiesen wurde. Daher wird es auch verständlich, dass Cystin dazu geeignet ist, zwar einen Teil des Methioninbedarfes, aber nicht den ganzen zu decken. Die Angaben über die Grösse dieses Teiles gehen weit auseinander. Nach WOMACK und ROSE (216) (1941) können nur 16 % des Methionin in Cystin übergehen, während ROSE und Mitarb. (165) 1955 mitteilen, dass Cystinzufuhr beim erwachsenen Menschen 80 - 89 % des minimalen Methioninbedarfes ersetzen könne.

Im Zusammenhang mit dem Methioninbedarf erscheint es von Interesse, dass sich nicht nur das Unterschreiten eines Minimums, sondern auch das Überschreiten eines Maximums ungünstig auswirkt. So berichtet RAUSCH (155) für Aminosäuren im allgemeinen, dass Verfütterung einzelner Aminosäuren toxische Wirkungen entfalten kann, die aufge-

hoben werden, sobald eine andere Aminosäure mitgefüttert wird, die jedoch ihrerseits, allein gegeben, ebenfalls toxisch zu wirken vermag. Speziell für l-Methionin beobachteten VAN PILSUM und BERG (152), dass ein Überangebot in einem sonst ausgewogenen Aminosäuregemisch das Wachstum von Ratten verzögern kann. (s. auch S. 53 f)

Gegenüber den bisher genannten Aminosäuren besitzen alle anderen Schwefelverbindungen, wenigstens quantitativ gesehen, nur geringe Bedeutung.

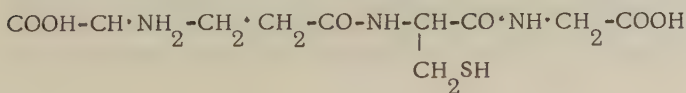
Homocystein α -Amino- γ -thio-buttersäure, die dem Cystin homologe, um eine CH_2 -Gruppe reichere Verbindung, wird als Abbauprodukt des Methionins angetroffen, findet sich jedoch nicht als solches unter den Eiweissbausteinen und kommt daher als Nahrungsbestandteil nicht in Frage.

Cysteamin, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{SH}$, als Decarboxylierungsprodukt von Cystein aufzufassen, findet sich im Coenzym A.

Lanthionin, $\text{COOH} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$, ein β -Amino- β -Carboxyäthylsulfid, das 1941 von HORN und Mitarb. (91) erstmalig aus soda vorbehandelter Wolle isoliert wurde, kann zwar Cystin in der Nahrung ersetzen (111, S. 215), was aber praktisch nicht zur Auswirkung kommt, da Lanthionin als Primärprodukt in Naturstoffen bisher noch nicht angetroffen wurde. Vielmehr entsteht es aus Cystin unter entsprechender Vorbehandlung durch Abspaltung eines Schwefelatoms (171).

Djenkolsäure, $\text{HOOC} \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH}_2 \cdot \text{COOH}$, 1933 von VAN VEEN und HYMAN (192) in der Djenkolbohne aufgefunden, sei nur am Rande erwähnt, da sie bisher nur in dieser Bohne nachgewiesen wurde, deren reichlicher Genuss schwere Erkrankungen auslöst. Djenkolsäure kann im Wachstumsversuch Cystin nicht ersetzen. (111, S. 208)

An die Verbindungen mit Aminosäurecharakter anschliessend sei Glutathion genannt. 1921 von HOPKINS (89, 90) entdeckt und benannt, beschrieb er es zunächst als Dipeptid. Die Konstitution des aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll bestehenden Tripeptids wurde von GRASSMANN und Mitarb. (53) durch Abbau und von HARRINGTON und MEAD (74) durch Synthese endgültig geklärt:



Glutathion besitzt eine aussergewöhnliche Konstitution, weil die Peptidbindung bei der Glutaminsäure nicht dem allgemeinen Schema entsprechend an der der Aminogruppe benachbarten Carboxylgruppe angreift. Daher wird Glutathion durch die meisten Proteasen (Pepsin, Trypsin, Papain) nicht gespalten (111, S. 178), was den relativ hohen Gehalt des freien Peptids in den Geweben verständlich macht. Die Fähigkeit als Redox-systems zu reagieren, kommt dem Glutathion in gleicher Weise wie dem Cystin zu.

Zwei Vitamine gehören neben Methionin zu den lebensnotwendigen Verbindungen des Schwefels. Sie enthalten ihn in heterozyklischer Bindung, Aneurin = Vitamin B₁ als Thiazol- und Biotin = Vitamin H als Thiophenring.

Der Optimalbedarf für Aneurin wird in einer Grössenordnung von 1 - 2 mg, für Biotin mit 150 - 300 μ g pro Tag angegeben (181, S. 132 und 418).

Abschliessend seien noch einige organische Verbindungen erwähnt, die gelegentlich in der Nahrung vorkommen können: Taurin, 2-Aminoäthansulfonsäure, findet sich im Fleisch von Seefischen (47), Thiolhistidin und sein Betain, das Ergothionein, in Pflanzen (Mutterkorn) und in Säugtieren (151 a, S. 788). Thio- und Isothiocyanate trifft man in Kreuzblütlergewächsen an, wozu alle Kohlgemüse, auch Rettich, Meerrettich, Senf und Rübenarten zählen. Merkaptane sind in Senf und Knoblauch enthalten. Auch in den Geschmacks- und Geruchsstoffen der Kartoffeln findet sich Schwefel. (103)

bb) Anorganische Verbindungen.

Von den anorganischen Verbindungen bedürfen nur die Sulfate und Sulfide der Besprechung.

Sulfate, die sich im Wasser (permanente Härte des Wassers) (88, S. 396) und besonders reichlich in manchen Mineralwässern finden, z.B. Mergentheimer Karlsquelle, gelten allgemein als schlecht resorbierbar (4, S. 243; 35, S. 376 f; 47; 51, S. 531), deshalb weil sie schwer diffundieren. Trotzdem gibt EICHHOLTZ (35) an, Dosen bis zu 5 g würden im Darm restlos aufgesogen.

Sulfide kommen zwar in der Nahrung vor, können aber im Darm durch bakterielle Umsetzungen entstehen, sei es durch Desulfuration von Cystin, sei es durch Reduktion von Sulfat (47). Sie werden dann, insbesondere als Schwefelwasserstoff, leicht resorbiert. Dieser kann, sofern er die Luft verunreinigt, auch durch die Lunge in den Körper aufgenommen werden (9).

2) Aufgabe des Schwefels.

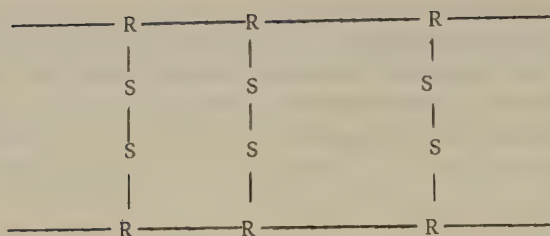
Die dem Organismus zugeführten Schwefelverbindungen werden zum einen Teil sofort abgebaut und ausgeschieden, zum anderen Teil zur Deckung des Körperbedarfes verwendet. Im Organismus erfüllt der Schwefel eine zweifache Aufgabe als Baustoff einerseits und als Wirkstoff andererseits. Diese gedankliche Trennung ist methodisch von Wert, wenn auch die Grenzen in praxi verschwimmen, da der Schwefel auch an den Wirkstoffen als Baustein beteiligt ist.

a) Baustoff

aa) Eiweißstoffe

Der Schwefelgehalt menschlicher Organe beträgt 0,6 - 1,1 % ihrer Trockensubstanz (110, S. 177). Der grösste Teil dieses Schwefels ist am Aufbau des Organeiweisses beteiligt.

Sämtliche Eiweisskörper enthalten Schwefel in einer durchschnittlichen Menge von 0,3 - 2,4 % (107, S. 21) in Form von Cystein, Cystin und Methionin. Dabei ist der Schwefel nicht einfach passiver Bestandteil des Moleküls, die Synthese der Proteine aus den Aminosäuren vollzieht sich vielmehr unter aktiver Mitwirkung der Schwefelgruppen von Cystein und Cystin, welche den grössten Teil des Eiweisschwefels darstellen. Die Fähigkeit des Cysteins zur -S-S- Brückenbildung (s. S. 9) bleibt nämlich auch im Peptidverband erhalten und auf diese Weise können einzelne Proteinteilchen miteinander verknüpft werden (97; 219 S. 25).



Der für den Aufbau der Eiweißstoffe benötigte Schwefel muss in Form der S-Aminosäuren zugeführt werden, da der Körper diese aus einfacheren Schwefelverbindungen nicht selbst produzieren kann.

Im Gegensatz zu dieser allgemeinen Auffassung zeigten zwar TARVER und SCHMIDT (188), dass nach Zufuhr von markiertem, elementarem, kolloidalem Schwefel 0,3 % davon in den Proteinen der Leber und anderer Organe (bei Ratten) wiedergefunden wurden. Auch CREMER und DITTMANN (24) wiesen im Anschluss an eine parenterale Gabe von $\text{Na}_2\text{S}^{35}\text{O}_4$ radioaktiven Schwefel in aus den Proteinen der Versuchstiere isoliertem Cystin und Methionin nach. Die Mengenverhältnisse sind jedoch so gering, daß diese Ergebnisse jedenfalls für die Praxis ohne Bedeutung sind. Im Gegensatz zu dem minimalen Einbau anorganischen Schwefels in das Eiweiß wurden nach Gabe von 1 mg markierten Methionins an hungernde Ratten 56 % davon in den Proteinen (14 % in der Leber) gefunden, während 36 % zu Sulfat oxydiert wurden (188).

Als wichtiger Ort für den Aufbau der Proteine aus den Aminosäuren wird im allgemeinen die Leber genannt. Versuche von TARVER und REINHARDT (186) mit S-Methionin an hepatektomierten Hunden zeigten, daß trotz Fehlens der Leber beträchtliche Mengen des Methioninschwefels in das Eiweiß der Organe eingebaut wurden. Dagegen ergab sich, daß im Vergleich zu den Kontrolltieren die Fähigkeit der leberlosen Hunde zur Synthese der Globuline auf 1/7, der Albumine auf 1/20 und weniger absinkt. Daß die Leber wohl zum Aufbau der Bluteiweißkörper, nicht aber des übrigen Körpereiwisses notwendig ist, steht im Gegensatz zu der von KÜHNAU (104) formulierten Auffassung, das Serumalbumin sei letztlich die Quelle allen Organeiwisses. Doch auch, wenn Organeiweiß ohne Leber aufgebaut werden kann, ist das kein zwingender Beweis gegen die

Annahme, es werde unter normalen Umständen zum grössten Teil auf dem Umweg über die Albumine von der Leber synthetisiert.

Die große Bedeutung der schwefelhaltigen Aminosäuren zeigt LUCE (120) in einer kritischen Arbeit. Er bespricht Versuche an jungen Ratten, hypoproteinämischen Hunden und hungernden Menschen und weist nach, daß der Eiweißansatz im Wachstum und bei der Regeneration in weitem Vorsprung vor den anderen Eiweißbestandteilen von den schwefelhaltigen Aminosäuren bestimmt wird. Dies ist so ausgeprägt, daß LUCE die biologische Wertigkeit des Nahrungseiweisses in direkte Proportionalität zu seinem Schwefelgehalt setzt.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit interessiert der zahlenmässige Anteil der S-Aminosäuren am Aufbau des Körpereiwisses. Die bestuntersuchten Eiweißkörper des Menschen sind die des Blutes. Diese seien daher als *pars pro toto* angeführt. Der Eiweißschwefel beträgt im Gesamtblut 118 mg%, im Plasma 66,8 mg%, in den Erythrozyten 186 mg%. (113). Die Werte für die Plasma-Eiweißkörper sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Wenn auch die Werte der einzelnen Autoren etwas voneinander abweichen, was sicher zum Teil auf verschiedenartige Fraktionierungsmethoden der Seren zurückgeführt werden kann, so ist doch der grössere Schwefelreichtum der Albumine gegenüber den Globulinen eindeutig festzustellen. Mit den in der Tabelle angegebenen Zahlen steht auch die in einem anderen Mass ausgedrückte Angabe in Einklang, Albumin aus dem Serum gesunder Personen enthalte pro Gramm Stickstoff $2\frac{1}{2}$ mal so viel SH als entsprechendes Globulin (173).

Schwefelwerte der Plasmaeiweißkörper in Prozenten

	Albumin	Globulin	γ -Globulin	Fibrinogen	Gesamt- protein	Autor
Gesamt- schwefel	1,96		1,02	1,26		18
Cystein	0,70		0,70	0,41		18
	0,7		0,7			17
Cystin	5,58		2,37	2,32		18
	6,0		2,1	2,5 ⁺		145
	5,6		2,4			17
	6,4		1,94			157
	4,99	2,48				8 e
					3,66	104
Methionin	1,28		1,06	2,52		18
	2,6	1,02			2,12 [§] 2,18	142
	1,3	1,1				17
	3,1		1,2	2,6 ⁺		145
					2,65	104

⁺ Fibrin; [§] Gesamtprotein im Serum

Plasma enthält 66,8 mg% Gesamtschwefel, (113)

Serum enthält 245 mg% Cystin (157)

e Mittelwerte von Seren, die verschiedensten Krankheitszuständen angehören.

Die Keratine als besondere Gruppe der Eiweißkörper verdienen ihres hohen Gehaltes an S-haltigen Aminosäuren wegen, vor allem an Cystin, (bis zu 18 %), noch besondere Beachtung. Hierzu zählen die Hornsubstanzen im Epithelgewebe der tierischen Organismen, beim Menschen also die verhornten Schichten der Epidermis, die Haare und Nägel (198, S. 136). 120 Proben menschlicher Haare ergaben einen Gesamtschwefelgehalt zwischen 4,54 und 5,78 % (23). KOSYAKOV (100) dagegen fand Werte zwischen 2,59 und 2,93 % S. Bei den 120 Proben liessen die einzelnen Gruppen, helle Haare, dunkle Haare, Haare von Männern, Haare von Frauen, von Personen verschiedenen Alters keine signifikanten Unterschiede des Schwefelgehaltes erkennen. Dagegen wurden für Cystin bei Werten von 12,6 - 14,8 % gesicherte Differenzen bezüglich Farbe und Geschlecht festgestellt (23).

bb) Schwefelsäureester

Ausser in Form von Aminosäuren spielt Schwefel noch in Gestalt von Schwefelsäureestern eine Rolle als Baustoff. Mit Polysacchariden verestert findet sich die Schwefelsäure als Chondroitin in Knorpel und Knochen, als Mucoitin, abgesehen von den Schleimsubstanzen, auch in der Hornhaut (151 a, S. 243).

Als Schwefelsäureester von Cerebrosiden erkannte BLIX (13), die bis dahin in ihrer Konstitution unklaren Sulfatide. Seine Untersuchungen machten es wahrscheinlich, daß $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{5}$ der gesamten Gehirncerebroside in veresterter Form vorliegen, eine beachtliche Menge, da 11 % des Hintrockengewichtes auf die Cerebroside entfallen (151 a, S. 383).

Da Heparin ebenfalls zu den Estern der Schwefelsäure zählt, sei es an dieser Stelle erwähnt, obwohl es seinem Charakter nach eher zu den Wirkstoffen gerechnet werden müsste (151 a, S. 244).

b) Wirkstoff

aa) einfache Verbindungen

Der Schwefel erfüllt seine Aufgaben im Wirkungsmechanismus des Stoffwechsels zum Teil in Gestalt einfacher chemischer Verbindungen, zum Teil in Form der spezifischen Wirkstoffe, der Fermente, Hormone und Vitamine. Dabei nehmen Cystein-Cystin, Methionin und Glutathion eine Art Übergangstellung ein, indem sie einerseits als Einzelindividuen, andererseits im Verband von Proteinwirkstoffsubstanzen ins Spiel kommen.

Eine wesentliche Rolle spielen die einfachen Verbindungen, vor allem SO_4^{--} bei der Entgiftung toxischer Stoffwechselprodukte wie Indoxyl und Skatoxyl (34, S. 549). Auch Cystin kommt in Frage.

In Form der Rhodanide wird intermediär entstehende Blausäure (108) ausgeschaltet.

Methionin gilt als eine lipotrope Substanz, d.h. es wirkt einer Fettansammlung in der Leber entgegen. Dies beruht auf einer Förderung der Cholinsynthese durch Bereitstellung von Methylgruppen. Cystin dagegen entbehrt nicht nur dieser Wirkung, sondern als Antagonist der lipotropen Substanzen begünstigt es die Fettinfiltration der Leber (34, S. 347 f). Dieser Antagonismus scheint bemerkenswert in Anbetracht dessen, daß sich diese beiden Stoffe sonst innerhalb weiter Grenzen gegenseitig ersetzen können.

Da die Thiolverbindungen leicht oxydierbar sind, spielen sie eine Rolle als Wasserstoffüberträger (47). Doch scheinen sie dies nicht im allgemeinen Sinne zu sein, sondern es sollen ihnen speziellere Funktionen als Cofermente zukommen (34, S. 253). Weil die Oxydation jedoch leicht reversibel ist, ergibt sich daraus die Bedeutung der SH- und SS-Verbindungen als Redoxpotential. Die schwefelhaltigen Redoxsysteme sollen meist am Ende der Oxydoreduktionskette stehen und mit den Nährstoffen direkt in Verbindung kommen. Auf die p_H -Abhängigkeit der Reaktion wurde schon bei der Chemie des Cysteins hingewiesen (s. S. 9). Auch intermediär entstehender Schwefelwasserstoff kommt als Wasserstoffdonator und Redoxpotential in Frage auf Grund der reversiblen Reaktion (47);

$$2 \text{ RSH} + \text{S} \rightleftharpoons \text{RSSR} + \text{H}_2\text{S}.$$

Die derzeit von Radiologen vielbeachtete Strahlenschutzwirkung von Cystein sei hier nur am Rande vermerkt (63, 86, 87, 98).

Besonderes Augenmerk verdient in unserem Zusammenhang die Förderung der Zellteilungs- und Wachstumsvorgänge durch Sulphydrylverbindungen, auf die HAMMETT (64, 65, 71) als erster hinwies und für die er an Tier und Pflanze ein umfangreiches Beweismaterial erarbeitete (66, 67, 69, 72). Auch VOEGTLIN und CHALKEY (193) zeigten, daß unter dem Einfluss von SH - Gruppen die Zahl der Kern- und Zellteilungen zunimmt. Wahrscheinlich gilt diese Beobachtung in gleicher Weise für SS-Verbindungen, wenn auch technische Mängel die einwandfreie Bewertung der Ergebnisse (193) vereiteln. Sulfoxyde dagegen besitzen diese Wirkung nicht, sie sind sogar wachstumshemmend (66, 68, 72). Einige Befunde (21, 137), die den genannten Beobachtungen nicht entsprechen dürften gegenüber den vielen Bestätigungen kaum ins Gewicht fallen. HOFMANN und Mitarb. (87, 150) fanden unter Cysteineinwirkung eine Erhöhung der Gesamtzahl von Mitosen in den Wurzelspitzen der Gerste und in der Cornea von Schwanzlurchlarven. In diesen Rahmen passen auch Resultate von BROWN und KLAUDER, nach denen der Gesamtschwefelgehalt der Haut beim Kaninchen von der Geburt bis zur Reife entsprechend der Wachstumsverlangsamung beständig abfiel (20). Noch enger schliesst sich der Befund von THOMPSON und VOEGTLIN an, der bei Ratten vom Embryo (60 mg Glutathion pro 100 g Gewebe) bis zum ausgewachsenen Tier (23 mg) einen fortlaufend absinkenden Gesamtglutathiongehalt aufweist (189), wenngleich hierfür auch andere Erklärungsmöglichkeiten offen stehen, als der hier angenommene hohe Bedarf wachsenden Gewebes an SH-Gruppen.

Auch von klinischer Seite wird HAMMETT bestätigt: So sah RILEY (158) nach Anwendung von Cysteinsalbe verbesserte Wundheilung und WILLIAMSON und FROMM (211) weisen auf die Bedeutung des Schwefelstoffwechsels für die Wundregeneration hin.

In der Blastompathologie finden sich ebenfalls entsprechende Anhaltspunkte (s. S. 30, 34 f, 49).

Als verbindendes Zwischenglied von den einfachen Schwefelverbindungen zu den speziellen Wirkstoffen bietet sich für die Besprechung die Einflusnahme der Thiolverbindungen auf die Fermente an.

Thiole (H_2S , Cystein, HS-Glutathion u.a.) können nach einer Übersicht bei BERSIN (12) in verschiedener Weise wirken: Als Aktivatoren fördern sie, als Inhibitoren hemmen sie reversibel, als Destruktoren zerstören sie irreversibel und als Enthemmungsstoffe regenerieren sie vergiftete Enzyme. Aus der Fülle der betroffenen Fermente seien des Beispiels halber willkürlich einige herausgegriffen: Durch Thiole werden Glyoxalase, Kathepsin und Papain aktiviert, Phosphatase und Trypsin gehemmt, Katalase zerstört, durch Ascorbinsäure vergiftete β -Amylase enthemmt. Diese Vorgänge veruhen auf der Reduktionswirkung der SH-Verbindungen auf die genannten Enzyme. Auch andere schwefelhaltige Verbindungen zählen zu den Inhibitoren. So stellt Aneurin für Diamino-Oxydase und Heparin für Thrombin einen Hemmstoff dar.

bb) Spezielle Wirkstoffe

Da die Fermente Eiweißkörper sind, enthalten sie wie alles Eiweiß Schwefel. So finden sich z.B. in Pepsin 1,4 % Cystin (22), in eisenfreiem Ferritin 1,07 % Cystin, 1,49 % Methionin, was 0,88 % Schwefel entspricht (106), in gelbem Ferment 0,48 % Schwefel bei 0,34 % Cystin (105). Nicht das ist jedoch gemeint, wenn hier von den schwefelhaltigen Enzymen die Rede ist. Es kommt vielmehr darauf an, daß der Schwefel zum Wirkungsmechanismus der Fermente in engster Beziehung steht. Das Coenzym A, das Coferment der Transacetylase, enthält Cysteamin. Die SH-Gruppe des Cysteamins ist nach den grundlegenden Untersuchungen von LYNEN und REICHERT (123, 124) die Wirkungsgruppe dieses Coferments. Da Coenzym A eine Schlüsselstellung im Zitronensäurezyklus und damit in der Energiegewinnung aus Kohlenhydraten, Aminosäureabkömmlingen und Fettsäuren innehat, kann man an diesem einen Enzym schon die überragende Bedeutung der SH-Gruppen für den Stoffwechsel ermessen (151 b, S. 652). Als weitere Beispiele für Fermente mit Sulfhydrylgruppen seien Papain, Kathepsin, Urease und Lysozym angeführt (151 b, S. 654).

An der oxydativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure scheint Lipothiamidpyrophosphat beteiligt zu sein. Diese Substanz enthält neben dem schwefelhaltigen Aneurinpyrophosphat α -Liponsäure, deren Disulfidgruppe für die Wirkung dieses Cofaktors wesentlich sein soll (34, S. 265 f).

Mit dem Diphosphorsäureester des Aneurins, der von LOHMANN und SCHUSTER (118, 119) als Cocarboxylase erkannt wurde, ist bereits der Schritt zu einer weiteren Wirkstoffgruppe, den Vitaminen, getan.

Die beiden schwefelhaltigen Vitamine seien nur der Vollständigkeit halber erwähnt: Vitamin B₁, das auch das antineuritische genannt wird, verursacht als Ausfallerscheinung Beriberi. Biotin wird seiner Wirkung nach auch als antiseborrhoisches Vitamin bezeichnet.

Als letzte Vertreter schwefelhaltiger Wirkstoffe sind die Hormone mit Eiweißcharakter zu nennen: Insulin und die zahlreichen Hormone des Hypophysenvorder- und -hinterlappens (151 b, S. 654). Am besten untersucht ist Insulin, für das ein ausserordentlich hoher Cystin- und damit Schwefelgehalt kennzeichnend ist (12,5 % Cystein-Cystin, kein Methionin (191); 11 % Cystin, 0,6 % Cystein, kein Methionin (17)). Der Schwefelgehalt wird mit 3,15 % angegeben (97). Ähnlich wie bei den Fermenten ist auch bei den Hormonen die Funktion aufs engste mit der Anwesenheit des Schwefels verknüpft. Die Rolle einer für die Hormonwirkung unentbehrlichen Gruppe kommt dabei den schon erwähnten Schwefelbrücken zwischen den einzelnen Proteinteilchen zu (219, S. 25).

3) Abbau und Ausscheidung des Schwefels

a) Abbau

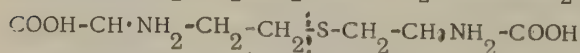
Das Verhältnis, in dem der mit Cystein-Cystin und Methionin zugeführte Schwefel in Körpereiweiß eingebaut, bzw. abgebaut und ausgeschieden wird, hängt vom Bedarf des Organismus einerseits und von der Zusammensetzung der Nahrung andererseits ab. Je mehr Schwefel über den Bedarf des Organismus hinaus mit der Nahrung zugeführt wird, desto mehr wird abgebaut. Schwefel gelangt vorwiegend 2-wertig reduziert in den Körper und wird grösstenteils 6-wertig oxydiert ausgeschieden. Dieser Umstand ist von großer Bedeutung für den Säure-Basenhaushalt, da der neutral zugeführte Schwefel (SH-, -SS-, CH₃-S-) dabei in eine stark saure Verbindung überführt wird.

Der Gang der Umwandlungsprozesse soll im folgenden nur in einigen wesentlichen Punkten angedeutet werden, ohne auf die zahlreichen Einzelheiten des Intermediärstoffwechsels einzugehen, diese bei LANG (111).

Auf Grund der innigen Verknüpfung des Eiweißstoffwechsels mit dem Schwefel vermag letzterer analog dem Stickstoff einen Einblick in den Eiweißumsatz zu gewähren. Umgekehrt mag auch das Betrachten des Eiweißstoffwechsels Hinweise auf das Verhalten des Schwefels geben, weshalb einige diesbezügliche Seitenblicke nützlich erscheinen. Das umsomehr, als das Verhältnis von Stickstoff zu Schwefel, der N/S-Quotient, im Gewebe und - unter bestimmten Voraussetzungen - auch in der Nahrung und in den Ausscheidungen eine konstante Größe von etwa 14 - 16 : 1 darstellt und somit die Maßzahlen des Stickstoffes gewisse Schlüsse auf die des Schwefels erlauben.

Als Ort für die Oxydationsvorgänge, welchen der Schwefel von der Aufnahme bis zur Ausscheidung unterworfen wird, kommt vor allem die Leber in Frage, wie aus Untersuchungen von FLURIN und FOSSEY (40) hervorgeht. Diese Autoren fanden beim Hund den Gehalt an oxydiertem Schwefel im Lebervenenblut doppelt so hoch wie im Pfortaderblut.

Dem Organismus fällt es leicht die Methylgruppe des Methionins aus der dem Chemiker (171) als sehr stabil bekannten Bindung an den Schwefel zu lösen und auf andere Verbindungen zu übertragen (Transmethylierung). In der Bereitstellung dieser labilen Methylgruppe scheint die - gegenüber Cystin - spezifische Aufgabe des Methionins im Stoffwechsel zu liegen. Dabei geht Methionin unter Abgabe der Methylgruppe in Homocystein über. Vom Homocystein führt der Weg zum Cystein. Zunächst verbindet es sich mit Serin zum Cystathionin (32).



aus dem dann das Cystein abgespalten wird. So wird der Schwefel auf die Kohlenstoffkette des Serins übertragen. Dieser Umbauvorgang ist nach TARVER und REINHARDT (186) von der Leber unabhängig. 1-Methionin kann im Organismus nach Angaben bei LANG (111, S. 218) zu 70 - 90 %, Cystin zu 74 - 99 % zu Sulfat oxydiert werden. Einzelheiten über den Abbau der Verbindungen sind nicht bekannt. Man weiß nur, daß

aus Homocystein und Cystein sowie aus Polypeptiden mit endständiger Cystingruppe durch Enzyme Schwefelwasserstoff freigesetzt werden kann. (47). Bei der Zerlegung von Cystin durch Cystindesulfurase entsteht neben H_2S , Brenztraubensäure und Ammoniak, auch elementarer Schwefel (73, S. 197). Dieser kann wiederum zu H_2S reduziert werden (s. S. 18). Von Schwefelwasserstoff ist aber bekannt, daß er im Organismus sehr rasch oxydiert wird (62).

Ein Nebenweg des Cystinabbaus führt zum Taurin, wie WOHLGEMUTH (213) schon 1903 nachwies. Die Reaktionsfolge vom Cystein über die Cysteinsäure zum Taurin, die von FRIEDMANN (44) auf Grund von in vitro-Versuchen angenommen wurde, wird von LEHNARTZ (114, S. 375 f) und GROSSE-BROCKHOFF (60, S. 362) als biologisch unwahrscheinlich betrachtet. Sie halten es für naheliegender, daß sich Cholsäure mit Cystein durch Säureamidbindung zu einem hypothetischen Zwischenprodukt verbindet, aus dem dann durch Oxydation der Sulfhydrylgruppe und Decarboxylierung die Cholsäureverbindung des Taurins entsteht.

b) Ausscheidung

Die Ausscheidung der Endprodukte des Schwefelstoffwechsels erfolgt größtenteils in Harn und Kot.

aa) Ausscheidung im Urin

Die Gesamtmenge des im Harn ausgeschiedenen Schwefels hängt im wesentlichen von der Höhe und Art der Eiweißzufuhr ab. Als Durchschnitt werden Tageswerte von 0,5 - 1,2 g (151 b, S. 653) angegeben.

Nach dem chemischen Aufbau unterscheidet man 2 Fraktionen, den Sulfat- und den Neutralschwefel (110, S. 177).

Der Sulfatschwefel. Da der grösste Teil des aufgenommenen Schwefels zu SO_4 oxydiert wird, entfällt auf die Sulfate ein hoher Prozentsatz der Gesamtschwefelausscheidung. Da schwefelsaure Salze in der Nahrung nur in geringer Menge vorhanden sind und zudem kaum resorbiert werden,

stammen praktisch alle Sulfate aus der Verbrennung der Eiweißstoffe, abgesehen von dem Sulfat, welches sich von Schwefelwasserstoff herleitet, der aus dem Darm resorbiert wird. Nach parenteraler Gabe von Sulfat erscheint es zu 95 % im Harn (151 b, S. 653), ohne am Stoffwechsel teilzunehmen; die zurückbleibenden 5 % werden in die Mucopolysaccharide eingebaut und dort gespeichert.

Der Sulfatschwefel gliedert sich in zwei Untergruppen, in freies und in verestertes Sulfat.

Das freie oder anorganische Sulfat liegt in Ionenform vor und beträgt etwa 60 - 90 % der Gesamtschwefelausscheidung (151 a, S. 244)

Das veresterte Sulfat, das mit dem Begriff der gepaarten oder Esterschwefelsäuren (fälschlich auch als Ätherschwefelsäuren bezeichnet) identisch ist, umfaßt vorwiegend Ester der toxischen Phenolderivate, insbesondere des Indoxyls und Skatoxyls. Doch auch körpereigene Stoffe werden verestert, so ein Teil der östrogenen Hormone. Daher werden bei Frauen vom Zyklus abhängige Schwankungen in der Menge dieser Schwefelfraktion angenommen (183). Der Anteil am Gesamtschwefel macht im allgemeinen ca. 5 - 15 % aus (151 a, S. 244), ist jedoch stark abhängig von der resorbierten Menge der genannten Fäulnisstoffe. Gegebenenfalls geht eine Vermehrung der Esterschwefelsäuren auf Kosten der freien Sulfate, die in extremen Fällen, z.B. bei Phenolvergiftung im Harn vollkommen verschwinden können (107, S. 359).

Die Fraktion des Neutralschwefels setzt sich aus einer Menge schwefelhaltiger Verbindungen meist organischer Natur zusammen, die alle nicht bis zur Endstufe durchoxydiert sind; im einzelnen gehören dazu: Proteinsäuren, Chondroitinschwefelsäure, Rhodanverbindungen, Taurinderivate, Urochrom und Urothion, unterschweflige Säure, Schwefelwasserstoff, Biotin, Aneurin, Thioschwefelsäure, Cystin und Methionin (149). Da die Art der Zusammensetzung stark schwankt, können die Angaben von HINSBERG (82, S. 187) nur als Anhaltspunkte gelten:

2,6 % HSCN

61,4 % organische Sulfonsäuren

25,0 % Cystin und Cystinpeptide

11,0 % Methionin

MÜTING (143) gibt für Cystin und Methionin folgende Tagesmengen an (Mittelwerte von je 20 Personen in mg) :

<u>Freie Aminosäuren</u>	Männer	Frauen
Cystin	62	78
Methionin	71	67
<u>Peptidgebundene Aminosäuren</u>		
Cystin	110	90
Methionin	365	338
<u>Taurin</u>	130	124

Die Schwankungen der ausgeschiedenen Gesamtschwefelmenge in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr wirken sich vor allem am Sulfatanteil aus, während die Neutralschwefelfraktion weitgehend konstant ist und von der Nahrung in geringerem Maße abhängig erscheint. Diese Verhältnisse wurden erstmalig von FOLIN (41, 42) ausführlich studiert und gedeutet. Seither unterscheidet man exogenen und endogenen Eiweißstoffwechsel; der exogene ist veränderlich, tritt bei eiweißreicher Kost in den Vordergrund und liefert als schwefelhaltiges Endprodukt vorwiegend Sulfat; das Endprodukt des endogenen ist Neutralschwefel, dessen absoluter Wert nahezu unverändert bleibt, ob eiweißreiche oder -arme Kost geboten wird, sofern sie nur kalorisch ausreicht.

Daher wird seit gut 50 Jahren Neutralschwefel dazu herangezogen, um die Grösse des endogenen Eiweißstoffwechsels zu beurteilen. Auch in neuerer Zeit (1948) betrachteten BANSI und FUHRMANN (9) den Neutralschwefel als ein Maß für die "ungefähre tatsächliche absolute Höhe des rein mechanischen Eiweißverschleisses".

Neuerdings wird diese Auffassung von NÖCKER (149) bestritten, der die Ursache für eine Erhöhung des Neutralschwefels nicht in gesteigertem endogenen Eiweißverbrauch sieht, sondern in verminderter Oxydationsfähigkeit des Organismus: "Bei Hungerkranken und im Eiweißmangel findet sich als Ausdruck der verminderten Enzymaktivität eine Erhöhung des Neutralschwefels". Als Beweis für seine These der Oxydationsschwäche

führt NÖCKER Patienten mit Kohlenoxydintoxikationen an, bei denen er regelmässig einen Anstieg des Neutralschwefels feststellen konnte, der mit abklingender Vergiftung zur Norm zurückkehrte. Diese Argumentation halte ich jedoch nicht für schlüssig, da ja gerade der Sauerstoffmangel bei der CO-Vergiftung dazu veranlasst an einen erhöhten Eiweißzerfall im Gewebe zu denken.

Anhang

Der Funktion des Blutes als Transportorgan entsprechend, enthält es neben dem in den Bluteiweißkörpern gebundenen Schwefel die gleichen Schwefelfractionen wie der Harn. Da Blut als meistuntersuchte Körperflüssigkeit von Interesse erscheint, sei als Anhang eine Literaturübersicht bei STURM und POTHMANN (183) zitiert. Danach schwanken die angegebenen Werte für den Gesamtschwefelgehalt des enteiweißten Blutserums zwischen 0,1 - 0,5 und 5 - 12 mg%, für den Sulfatgehalt zwischen 0,5 - 1,0 und 4,5 - 9,0 mg%. Die eigenen Ergebnisse von STURM und POTHMANN an 16 gesunden Personen zeigt die Tabelle:

	Mittelwert	Schwankungsbreite
Gesamtschwefel in mg%	3,38	2,95 - 3,75
+ Sulfatschwefel in mg%	1,57	1,00 - 1,85
Esterschwefel in mg%	0,39	0,25 - 0,65
Neutralschwefel in mg%	1,42	0,90 - 1,95

Von den Unterfraktionen des Neutralschwefels im Blut ist bekannt: Rhodan mit 100 - 200 μ % (109, 182), Cystin im enteiweißten Serum 1,0 mg% und Methionin 0,8 mg% (145). Für Glutathion im Gesamtblut werden verschiedene Werte angegeben (Glutathion ist nur in den Blutkörperchen enthalten (189): 35 mg% (82 S. 16) und 70,8 mg% (210).

+ Anorganisch

bb) Ausscheidung im Kot

Der Gesamtschwefelgehalt des Kotes stammt aus einer Vielzahl S-haltiger Stoffe, die sich im Digestionstrakt ansammeln. Quantitativ von untergeordneter Bedeutung erscheinen dabei die körpereigenen, niedermolekularen Verbindungen wie Taurin und Rhodan. Das in der Galle als Taurocholsäure enthaltene Taurin wird nämlich zum Teil wieder rückresorbiert (40) und dann im Urin ausgeschieden. Die Rhodanmengen im Speichel (0,75 - 15,09 mg% HSCN), Magensaft (1,20 - 10,00 mg% HSCN) und Galle (100 - 300 μ % Rhodan) sind an sich schon geringfügig (Tagesmenge im Kot 0,5 - 1 mg) (182).

Die Mucoitinschwefelsäuren aus den Drüsen des Magen-Darmkanals (730 mg% Schleim im Darmsaft (107, S. 295)) dürften dagegen eine grössere Rolle spielen, ebenso wie der Eiweißschwefel aus den Verdauungssäften mit ihren Fermenten von Proteincharakter (800 mg% Eiweiß im Darmsaft (107, S. 295)) und den abgeschilferten Zellen der Schleimhäute.

Zu diesen aus dem Organismus hergeleiteten Verbindungen kommt aus der Nahrung nicht resorbierter Eiweiss- und Sulfatschwefel, letzterer zum Teil als unlösliches Kalziumsalz. Ein gewisser Prozentsatz der genannten Stoffe wird durch die Tätigkeit der Darmbakterien noch verändert, die somit die endgültige Form und Zusammensetzung des Kotschwefels bestimmt. Ein nicht geringer Anteil erscheint schliesslich in Bakterieneiweiss eingebaut, das immerhin mit 6 - 10 % des Kotstickstoffes zu veranschlagen ist (155). Auch die Komponenten des typisch fäcalen Geruchs, Schwefelwasserstoff und Methylmerkaptan ($\text{CH}_3\text{-SH}$) entstehen durch bakterielle Umsetzungen.

Insgesamt werden mit dem Kot täglich 0,3 - 1,0 g Schwefel ausgeschieden (9).

cc) Sonstige Absonderungsmöglichkeiten

Nicht der gesamte in der Nahrung zugeführte Schwefel wird mit Harn und Kot ausgeschieden. Ein Teil verlässt den Körper mit den Haaren, den Nägeln und dem sich abschilfernden Stratum corneum der Haut. Ferner ist

an die Schwefelabgabe mit den Schleim- und Eiweißsubstanzen zu denken, die aus dem Respirations- und Urogenitaltrakt sezerniert bzw. abgeschiedelt werden. Darüber hinaus ist bei Frauen gegebenenfalls noch der Verlust von Menstrualblut und die Sekretion von Milch in Rechnung zu setzen.

III. SCHWEFEL UND NEOPLASIE

Allgemeines

Störungen des Schwefelstoffwechsels bei Neoplasien können einerseits im Blastom selbst, andererseits im befallenen Organismus gesucht werden. Dabei steht die Frage nach quantitativen Veränderungen im Rahmen unserer Bilanzuntersuchungen im Vordergrund. Aufgabe dieses Kapitels ist es derartige Abweichungen zu registrieren und darüber hinaus Beziehungen des Schwefels zu Genese und Wachstum der Tumoren zu erörtern.

Trotz oder gerade wegen der Vielzahl der vorliegenden Untersuchungen erscheint es nahezu unmöglich ein einheitliches Bild zu gewinnen. Die Verschiedenheit der Ausgangspunkte und Zielsetzungen, die Mannigfaltigkeit wechselhafter Versuchsbedingungen und unterschiedlicher Methoden, mit denen an Menschen und allerlei Tieren für eine Vielzahl von Tumoren Befunde erhoben wurden, lassen ohne weiteres die Schwierigkeiten erkennen, die einer Auswertung entgegenstehen. Sie mahnen außerdem zu großer Zurückhaltung, wenn es gilt aus den gegebenen Daten Schlüsse zu ziehen.

1) Veränderungen im Tumor

In diesem Abschnitt soll das Verhalten des Gesamtschwefels sowie der wichtigsten schwefelhaltigen Verbindungen in Tumoren besprochen werden. Unter letzteren sind nämlich Verschiebungen denkbar, die den Gesamtgehalt nicht beeinflussen. Die im Eiweiß gebundenen Aminosäuren Cystin und Methionin, die durch Hydrolyse der Untersuchung erst zugänglich gemacht werden müssen, und die von vornherein frei im Gewebe vorkommenden S-Aminosäuren werden ebenso wie das freie Glutathion gesondert abgehandelt.

a) Gesamtschwefelgehalt

GHOSH u. LARDY (50) fanden den Gesamtschwefelgehalt von Rattentumoren (Flexner-Jobling-Karzinom 1,55 %; Walker - 256-Karzinom-Sarkom 1,55 %) gegenüber Rattenmuskel (1,12 %) etwas erhöht. Damit scheinen auch die Ergebnisse von TOYODA und Mitarb. (190) in Einklang zu stehen, wonach der Gesamtschwefelgehalt von Rattensarkom, Mäusekarzinom und Rous-Sarkom zwar nicht höher als in gesunder Niere und Milz, aber viel höher lag als in Skelettmuskel, Blut, Herz und Leber. Dagegen berichtet MORAVEK (136) für das Rous-Sarkom, daß der Gesamtschwefelgehalt vom gesunden Muskel in der Umgebung des Tumors zur Geschwulstmitte von 160 mg% auf 70 mg% (bezogen auf Frischgewicht) rasch absank. Bezogen auf Trockengewicht betrug die Verminderung nur 20 %.

Analysen von NAKAHARA und Mitarb. (147) ergaben für das transplantable Rattenhepatom einen Gesamtschwefelgehalt von 1,148 % gegenüber 0,921 % in der normalen Rattenleber. DITTMAR (27), der diese Literaturstelle mit etwas abweichenden absoluten Zahlen zitiert, weist jedoch darauf hin, die Werte von NAKAHARA seien bezogen auf den Stickstoffgehalt von Leber (11,2 %) und Hepatom (12,8 %) nahezu identisch. Dazu passen die Befunde von GHOSH und LARDY (50), die bei Ratten keinen Unterschied im Ge-

samtschwefelgehalt von Hepatomen (1,34 %) und gesunden Lebern (1,32 %) erkennen lassen. Die gleichen Autoren konnten auch bei fünf menschlichen Magenkarzinomen keine auffallenden Veränderungen des Gesamtschwefels (0,78 - 1,24 %) feststellen. HINSBERG (81) berichtet sogar, bei menschlichen Karzinomen seine eine Verminderung des Gesamtschwefelgehaltes beobachtet worden.

Von einem anderen Blickwinkel sehen BROWN und KLAUDER (20) das Problem. Sie kamen am transplantierten Karzinom von teils normal, teils cystinarm gefütterten Mäusen zu dem Schluss, daß folgende Beziehung zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Schwefelgehalt der Tumoren bestehe: Je langsamer das Wachstum, desto weniger der Schwefel und umgekehrt. Sie geben auch Literatur an, die dafür spricht, daß bei Anwendung von Massnahmen, gleich welcher Art, die das Tumorwachstum verlangsamen, stets auch der Schwefelgehalt sinkt (vergl. auch S. 19 und S. 34 f).

Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit erscheint eine Untersuchung von BLOCH und Mitarb. (14) über die Verteilung von radioaktivem Schwefel in den Geweben von Mäusen mit Mammakarzinom, Lymphosarkom und Leukämie 24 Stunden nach einer intraperitonealen Injektion von S^{35} -dl-Methionin. Die höchsten Konzentrationen des Isotopes fanden sich in Darmwand und Leber, die niedrigsten im Muskel. In den Proteinfractionen war beträchtlich mehr gekennzeichneten Schwefel nachzuweisen als in den eiweißfreien Fraktionen. In frischen Tumoren wurde weniger S^{35} angetroffen als im frischen Lebergewebe der gleichen Tiere. In den Proteinen der Lymphosarkome war die Konzentration des Isotopes jedoch gleich oder grösser als in denen der Leber. Den Grund dafür, daß in frischem Tumorgewebe die Konzentration trotzdem niedriger lag, vermuten die Autoren in dem geringeren Eiweißgehalt der Lymphsarkome. Da im Tumor nicht wesentlich höhere Konzentrationen erreicht wurden als in gesundem Gewebe ist S^{35} -Methionin - auch nach Ansicht der Verfasser - zur Strahlenbehandlung der untersuchten Neoplasien ungeeignet. KREMEN und Mitarb. (102) kamen mit markiertem Methionin zu ähnlichen Ergebnissen (s. auch S. 36 ff).

Die Aufnahme von radioaktivem Natriumsulfat in Tumoren von weißen Ratten untersuchten BOSTRÖM und Mitarb. (15). Ein gutartiges und zwei

durch Pinselung mit 20-Methylcholanthren erzeugte maligne Papillome entsprachen in ihrer Sulfataufnahme dem normalen Corium.

So unbefriedigend die sich widersprechenden Resultate auch sein mögen, einen Schluß lassen sie doch zu: Der Gesamtschwefelgehalt von Tumoren liegt innerhalb physiologischer Größenordnungen, die er niemals wesentlich überschreitet.

b) Eiweißgebundene S-Aminosäuren

LEUTHARDT und GREENSTEIN (116, vergleiche auch 73, S. 197) berichten, das in bestimmten Geweben vorkommende, Cystin abbauende Fermentsystem (Cystin-Desulfurase) fehle als einziges Enzym in sämtlichen von ihnen untersuchten Krebsgeweben. Das veranlaßt zu der Überlegung, ob Cystin in Tumoren etwa nicht abgebaut und damit angehäuft werde. So verwandelt sich die rein willkürliche Annahme, es könne in Tumoren eine Anreicherung S-haltiger Aminosäuren stattfinden, in eine wenigstens für Cystin begründete Vermutung, der im folgenden nachgegangen wird.

SCHWEIGERT und Mitarb. (177) untersuchten Hepatome (I) von Ratten, die sich nach 4 - 5-monatiger Gabe eines bestimmten Futters mit Zusatz von 4-Dimethylaminoazobenzol entwickelt hatten. Zum Vergleich diente Leber von Ratten, die 4 Wochen lang in gleicher Weise ernährt worden waren mit (II) und ohne (III) Zugabe des Karzinogens. In den Hydrolysaten der Hepatome wurde eine Zunahme des Cystins und eine Abnahme des Methionins festgestellt.

	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
Methionin	1,95 %	2,74 %	2,91 %
Cystin	0,74 %	0,64 %	0,58 %

Auch DUNN und Mitarb. (31) fanden in transplantiertem Fibrosarkom der Ratte eine Verminderung von Methionin auf 1,8 % gegenüber 2,5 % in normalem Bindegewebe. Im Vergleich zu normaler Mäuseepidermis ermittelten ROBERTS und Mitarb. (159) bei durch Methylcholanthren hyperplastischer Mäusehaut und daraus entstandenen Hautkarzinomen zwar

einen in beiden Fällen gleichermassen erhöhten Gesamtaminosäuregehalt, aber keine Veränderungen des prozentualen Anteils der einzelnen Aminosäuren, abgesehen von einer leichten Erhöhung des Cystin- und einer Verminderung des Methioningehaltes, die aber auf methodische Ursachen zurückgeführt werden.

Geradezu entgegengesetzte Beobachtungen an Tumoren, nämlich eine Vermehrung von Methionin und eine Verminderung von Cystin wurden von GREENSTEIN und LEUTHARDT (57, 58) sowie von BELLA (11) veröffentlicht. Diesen widerspruchsvollen Daten entsprechen auch Untersuchungen von SAUBERLICH und BAUMANN (167) an transplantablem Flexner-Jobling-Karzinom (I), Methylcholanthren-induziertem Sarkom (II), an mit p-Dimethylaminoazobenzol (III) sowie mit m-Methyl-p-dimethylaminoazobenzol⁺ erzeugter Hepatomen. Sie ergaben zwar für die Tumoren untereinander nahezu gleichartige Werte, diese aber zeigten keine charakteristischen Unterschiede gegenüber normalem Rattengewebe. Das spontane Mamma-Fibrosarkom (V) der Ratte enthält viel kollagenes Gewebe, das sozusagen das eigentliche Tumoreiweiß "verdünnt". Auch ein menschlicher Colontumor (VI) wurde mit gesundem menschlichem Colongewebe (VII) verglichen:

	Ratten-		Rattentumoren					Mensch	
	muskel	leber	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>VI</u>	<u>VII</u>
Methionin	2,5	2,2	2,0	2,0	1,9	2,0	1,2	1,4	2,0
Cystin	2,0	1,6	1,1	2,2	2,1	2,0	1,9	1,0	1,8

(Werte in % Aminosäure fettfreien Trockengewebes auf 16 % N korrigiert). Auch BADINAND und Mitarb. (7) konnten an Haut und Hauttumoren keinen Zusammenhang zwischen den Veränderungen der histologischen Struktur und der Aminosäurezusammensetzung der Gewebe nachweisen.

Das letzte Wort in diesem Abschnitt soll RONDONI (164) haben, der aus einer Literaturübersicht schließt, es gebe keinen zuverlässigen Anhaltspunkt für eine spezifische Aminosäurenverteilung in Tumorhydrolysaten.

+ (IV)

c) Freie S-Aminosäuren

Im Gegensatz zu seinen wenig aufschlußreichen Ergebnissen bezüglich der Aminosäuren in Gewebshydrolysaten berichtet ROBERTS zusammen mit TISHKOFF (162) für die freien Aminosäuren in alkoholischen Gewebsextrakten charakteristisches Verhalten. Im Vergleich mit normaler Epidermis erwachsener Mäuse zeigten von neugeborenen Mäusen stammende und durch Methylcholanthrenanwendung hyperplastische Epidermis eine erhöhte Konzentration der Aminosäuren insgesamt, während die Werte bei den Plattenepithelkarzinomen stark abgesunken waren. Der Cystinfleck (chromatographische Methode) war bei den Tumoren jedoch von grösserer Intensität als bei den anderen Geweben.

Diese Ergebnisse, insbesondere die Vermehrung von Cystin (und auch Taurin) im Plattenepithelkarzinom der Maus wurden durch weitere Arbeiten (ROBERTS und FRANKEL 160, 161) bestätigt. Eine Vermehrung von Cystin neben anderen Aminosäuren erbrachte dabei der Vergleich von Rhabdomyosarkom mit Muskel, von Lymphosarkom mit Lymphknoten und von Hepatomen mit Leber. Die Autoren geben ferner an, daß für jedes gesunde Gewebe eine besondere Verteilung der freien Aminosäuren bestehe, während deren Zusammenstellung in Neoplasmen ohne Rücksicht auf das Ursprungsgewebe weitgehend ähnlich sei. Für die Vorstadien des Leberhepatoms beschreibt IKI (93) eine Vermehrung des freien Cysteins, die im vollentwickelten Tumor weiter zunimmt (im Gegensatz zum Absinken des zunächst ebenfalls erhöhten Glutathionspiegels s.S. 34). EMMRICH und GÖTZ (37) konnten zwar an menschlichem Operationsmaterial in Einklang mit ROBERTS und FRANKEL für Magenschleimhaut, Mammagewebe (je 3 Fälle) und Blasengewebe (1 Fall) verschiedene "Organspektren" bezüglich der einzelnen Aminosäuren ermitteln. Die in den genannten Organen vorhandenen Karzinome wichen auch mit ihren Spektren, das Blasenkarzinom ausgenommen, von denen der Muttergewebe ab, aber sie stimmten untereinander keineswegs überein, was in Widerspruch zu ROBERTS und FRANKEL steht.

d) Freies Glutathion

Bei Durchsicht der Literatur über die Glutathionwerte ist zu berücksichtigen, daß ein Teil der Bestimmungsmethoden unspezifisch ist und neben Glutathion auch andere reduzierende Substanzen (vor allem Ascorbinsäure) erfasst. Daher weichen die Ergebnisse verschiedener Autoren oft stark voneinander ab und sind zumindest bezüglich ihrer absoluten Zahl nicht vergleichbar.

Hepatome. FUJIWARA und Mitarb. (48) ermittelten für Impfhepatome von Ratten einen gegenüber normaler Leber um 40 % erhöhten Glutathiongehalt (Mittelwert von 16 Bestimmungen: Hepatom 0,243 %, Leber 0,171 % bezogen auf Frischgewicht).

Im Gegensatz dazu sollen nach KINOSITA (95) und GREENSTEIN (56) primäre Hepatome bei Ratten um 11 % und Impfhepatome um 24 % weniger Glutathion enthalten als gesunde Rattenlebern.

Zwischen diesen Extremen stehen die Ergebnisse von BOYLAND (16): Eine einmalige intraperitoneale Injektion von Dibenzkarbazol führte innerhalb von 24 Stunden zu einer Erhöhung des Glutathiongehaltes in der Leber, die 20 Tage lang maximal bestehen blieb, um dann langsam wieder abzusinken. Der Glutathiongehalt hatte sein Maximum, ehe irgendwelche neoplastischen Veränderungen zu erkennen waren. Erst bei Mäusen, die zwischen dem 35. und 200. Tag nach der Injektion seziiert wurden, hatten sich in 40 % der Fälle beträchtliche Proliferationen in der Leber entwickelt. Die meisten derartigen Veränderungen waren dort anzutreffen, wo der Glutathiongehalt bereits wieder zur Norm abgesunken war. Auch nach IKI (93) steigt bei Ratten der Glutathiongehalt der Leber (Normalwert 214 mg%) nach Fütterung mit Dimethylaminoazobenzol beträchtlich an (322 mg%), um später im Tumor zu den normalen Werten zurückzukehren (217 mg%).

Verschiedene andere Tumoren. WOODWARD (218) bestimmte das Glutathion mit einer dafür spezifischen Methode im Walkerkarzinom 256 (90 mg%) und im Philadelphia-Sarkom Nr. 1 (82 mg%) von Ratten. Er lag in derselben Größenordnung wie in anderen Organen, z.B. Leber 172 mg% und Niere 77 mg%. Dabei war das Glutathion vor allem in den

wachsenden Teilen der Tumoren enthalten, während es in den Nekrosen nahezu verschwand. Röntgenbestrahlung verursachte ein Absinken des Glutathiongehaltes, sofern sie verlangsamtes Tumorwachstum bewirkte.

Die Befunde von BOYLAND, IKI und WOODWARD lassen vermuten, daß die Wachstums- und Proliferationsprozesse, entsprechend der These HAMMETTS, mit der Höhe des Glutathiongehaltes zusammenhängen (s.S. 19).

VOEGLIN und THOMPSON(196) stellten an transplantablen Sarkomen und Flexner-Jobling-Karzinomen von Ratten fest, daß der Glutathiongehalt (130 - 180 mg %) dem der Rattenleber (je nach Alter 135 - 261 mg% (189)), einem der an Glutathion reichsten Organe vergleichbar sei. KINUGAWA (96) fand Glutathion in transplantiertem Kaninchensarkom ebenso wie in analogem embryonalem Gewebe auffallend vermehrt. Auch ROBERTS und FRANKEL (160) beobachteten im Rhabdomyosarkom der Maus einen gegenüber Mäusemuskel erhöhten Glutathiongehalt, während ein Vergleich von Lymphosarkom und Lymphknoten der Maus keinen Unterschied ergab.

MAXIMOWITSCH (126) widmete seine Aufmerksamkeit vor allem dem Verhältnis von oxydiertem SS- und reduziertem SH-Glutathion bei menschlichen Kollumkarzinomen. Im Tumor selbst und in der umgebenden Uterusmuskulatur konnte er eine bedeutende Zunahme des oxydierten Glutathions nachweisen, bei grossen absoluten Schwankungen sowohl der reduzierten als auch der oxydierten Form. Im Fibromyom und im dazugehörigen Uterusgewebe war dagegen der Glutathionspiegel sehr konstant. Merkbare Unterschiede im Gesamtgehalt an Glutathion zwischen Fibromyom und Krebsgewebe wurden nicht beobachtet. Jedoch war die absolute Menge des Glutathions in den Geschwülsten bedeutend höher als in embryonalem Gewebe. Da nun bei Embryonen die physiologischen Höchstwerte für Glutathion beobachtet wurden (187), könnte man daraus folgern, der Glutathiongehalt in den genannten Blastomen gehe weit über das physiologisch vorkommende Maß hinaus. Dieser Gedankengang ist unter der Voraussetzung, daß MAXIMOWITSCH ganze Embryonen untersuchte, was aus dem Referat, auf das zurückgegriffen werden mußte, nicht klar zu ersehen ist, sicherlich irrig, da der durchschnittliche Glutathiongehalt des Gesamtembryos, beispielsweise bei Ratten mit 60 mg% und weniger

(187) wesentlich niedriger liegt als die Werte für einzelne sehr glutathionreiche Organe, z.B. Leber von Ratten 135 - 261 mg% (187). Mit dem Resultat von MAXIMOWITSCH bezüglich des Verhältnisses von reduziertem zu oxydiertem Glutathion stimmen die Beobachtungen von VÖGTLIN und THOMPSON (196) überein, aus denen hervorgeht, daß die schon genannten Tumoren (s. S. 35) einen größeren Teil des Gesamtglutathions in der SS-Form enthalten als normale Gewebe. In letzteren beträgt der Anteil der SS-Form am Gesamtglutathion weniger als 10 %.

Im Gegensatz dazu steht die Annahme von WALDSCHMIDT-LEITZ, der für die Proteolysesteigerung in den Tumoren eine Anhäufung der SH-Verbindungen verantwortlich machen will (200).

Der Gehalt der Tumoren an den einzelnen Schwefelverbindungen weist gegenüber normalen Geweben keine eindeutigen Veränderungen auf, wie aus den angeführten Daten hervorgeht. Am ehesten machen diese noch ein reichliches Vorhandensein von Glutathion in den Tumoren wahrscheinlich; doch erreicht der Glutathionspiegel dort niemals exzessive Werte, sondern er liegt höchsten Falles im physiologischen Bereich der glutathionreichsten Organe.

e) Eiweiß-Schwefel-Stoffwechselveränderungen

Wenn beim bisherigen Gedankengang in Tumoren kein Abweichen des Schwefelstoffwechsels von der Norm zu erkennen war, so kann das möglicherweise in der Natur der Sache liegen, aber auch durch die Art der Betrachtungsweise bedingt sein; denn der Schwefelgehalt kann rein statisch gesehen ohne weiteres stets im Bereich der Norm liegen, obwohl die Dynamik des Schwefelumsatzes tiefgreifend verändert ist etwa in dem Sinn, daß im Rahmen von Aufbau- und Abbauprozessen pro Zeiteinheit wesentlich mehr oder auch weniger Schwefel durch Tumoren geschleust wird als durch normale Gewebe.

Für Schwefel unmittelbar war abgesehen von den schon erwähnten Arbeiten (14; 102 s. S. 30) keine entsprechende Literatur aufzutreiben, wohl aber für den Eiweiß- und Stickstoffumsatz von Neoplasmen. Dank der engen Verknüpfung von Eiweiß- und Schwefelstoffwechsel scheint es möglich, auf diesem indirekten Weg einige Anhaltspunkte zu gewinnen.

"Nitrogen trap"-Eiweißfalle, das von MIDER (130) geprägte Schlagwort, steht im Mittelpunkt der einschlägigen Untersuchungen.

GREENLESS und LE PAGE (55) injizierten Mäusen, die Implantate von Mammaadenokarzinomen verschiedener Autonomiestadien trugen, Glykokoll 2-C¹⁴. Gruppen von gefütterten und hungernden Tieren wurden in Abständen bis zu 4 Tagen getötet. Während die Radioaktivität in Leber und Niere mit der Zeit absank, stieg sie in den Tumoren von höherem Malignitätsgrad sowohl bei gefütterten als auch bei hungernden Tieren an. LE PAGE und Mitarb. (115) bestimmten die Gewichtsveränderungen von Kontrollratten und solchen mit multiplen Implantaten des Flexner-Jobling-Karzinoms wobei die einen wie die andern teils gefüttert, teils nicht gefüttert wurden. Um einen Einblick in das Verhalten der Aminosäuren zu gewinnen, wurde radioaktives Glykokoll zur Markierung der Gewebsproteine verwandt. Innerhalb von 5 Tagen stieg das Tumorgewicht bei den gefütterten Ratten um 345 % an, bei den hungernden um 160 %. Das letztere ist umso bemerkenswerter, als die hungernden Tiere in dieser Zeit 31 % ihres Körpergewichtes und 39 % ihres Lebereiweißes verloren. Bei hungernden und gefütterten Tieren sank mit der Zeit die Radioaktivität der Proteine normaler Gewebe in gleichem Masse wie die Gesamtradioaktivität der Organe. Im Gegensatz dazu stieg die Gesamtradioaktivität der Tumorproteine rasch an. LE PAGE und Mitarb. folgern daraus, der Eiweißstoffwechsel des Flexner-Jobling-Karzinoms sei weitgehend, wenn nicht vollständig eine "one way passage", das Tumoreiweiß stünde ferner dem Tumorträger während des Hungers nicht als Brennstoffquelle zur Verfügung.

BABSON und WINNICK (5) wenden sich gegen die These, daß der N-Stoffwechsel im Krebsgewebe streng genommen eine "one way passage" sei; denn die von ihnen verpflanzten Tumoren, die vorher in vivo mit radioaktivem Tyrosin und Leucin markiert worden waren, verloren ständig an Radioaktivität, während sie wuchsen. MIDER (128) weist jedoch darauf hin, dass in ständig wachsenden Blastomen die Konzentration einer markierten Substanz selbst dann absinken kann, wenn deren Gesamtmenge ansteigt. Eine größere Zahl gleichzeitig eingebauter, nicht markierter Stoffe wird dabei als Ursache des Konzentrationsabfalls betrachtet. Trotzdem lässt sich die These der Tumor sei eine Eiweißfalle, nicht unangestastet aufrecht erhalten. So beobachteten SHEMIN und RITTENBERG (179)

an Ratten mit transplantiertem Sarkom R-39, die 3 Tage mit N^{15} markiertem Glykokoll gefüttert worden waren, daß der Tumor das Glykokoll in nahezu gleicher Masse in das Eiweiß einbaute wie die Leber. Entsprechendes berichtet BLOCH (14) für Methionin. SHEMIN und RITTENBERG zeigten jedoch darüber hinaus, daß der Tumor das Glykokoll viel langsamer wieder abgab als die Leber. Die Halbwertszeit des Tumorseproteins betrug 12, die des Leberproteins nur 7 Tage. In Muskel und Haut war jedoch die Halbwertszeit noch länger als in den Tumoren. Diese Art der Untersuchung soll von KREMEN und Mitarb. (102) mit S^{35} -Methionin ausgebaut worden sein.⁺

Nach dem Vorausgehenden kann "nitrogen trap" höchstens so aufgefasst werden, daß die Proteine eine gewisse Zeit lang in den Tumoren gefangen sind, d. h. daß sie langsamer abgebaut werden. Auch von GREENLESS und LE PAGE (55) stammende Befunde erfordern es, den Begriff Eiweißfalle als etwas Relatives zu betrachten.

Schließt man aus den Befunden des Eiweißstoffwechsels auf den Schwefel, so ergibt sich etwa folgendes Bild: Schwefel kann den Körpergeweben entzogen und zum Aufbau eines Tumors verwendet werden (115). Einmal in den Tumor gelangt, bleibt er dort nicht ein für allemal festgehalten, sondern wird wieder freigegeben, wenn auch erst nach längerer Zeit als von anderen Geweben (102; 179).

Abschließend kann festgestellt werden, daß eine wesentliche Störung der Dynamik des Schwefelstoffwechsels im Tumor nicht ersichtlich ist.

Daß sich die absolute Schwefelmenge in einem an Größe zunehmenden Tumor ebenso wie in wachsenden Organen erhöht, ist selbstverständlich, steht aber auf einem anderen Blatt.

⁺ Original jedoch nicht erreichbar.

2) Veränderungen im Tumorträger

Befunde, die für eine Veränderung des Schwefelstoffwechsels im tumortragenden Organismus sprechen, wurden vor allem an Blut und Urin erhoben. Besondere Beachtung verdient das an den Plasmaproteinen studierte Verhalten der Eiweißkörper, das deshalb in einem eigenen Abschnitt abgehandelt wird.

a) Veränderungen in Blut und Organen

Im Blute Krebskranker sei mehrfach eine Verminderung von Glutathion festgestellt worden, berichtet HINSBERG (81). WILLHEIM und STERN (210) fanden, daß der Glutathiongehalt im Blut von 27 Krebskranken bei einem Durchschnitt von 45,8 mg% in der überwiegenden Zahl der Fälle unter dem Durchschnittswert (70,8 mg%) von 29 karzinomfreien Patienten lag. Obwohl Glutathion nur in den Blutkörperchen vorhanden ist, geht seine Verminderung nicht allein auf Kosten der Anämie. Setzt man nämlich die Glutathionmenge in mg% (G) zu den Erythrozyten pro cmm (E) in die Beziehung $\frac{G}{E} = 1$, so zeigt dieser Index (I) mit 11,6 für Krebskranke und 14,6 für krebsfreie Patienten, daß der Gehalt des einzelnen Blutkörperchens an Glutathion deutlich erniedrigt ist. Bei nicht krebsbedingten Anämien dagegen war der Glutathiongehalt der Erythrozyten erhöht. VOEGTLIN und THOMPSON (196) bemerkten beim Größerwerden von Rattensarkomen und Flexner-Jobling-Karzinomen ein Absinken des Glutathionspiegels im übrigen Körper.

KINUGAWA (96) dagegen fand bei Kaninchen mit transplantiertem Sarkom das Glutathion im Blut 11 mal vermehrt, 8 mal unverändert und nur 3 mal leicht vermindert. In der Nebenniere der Kaninchen ergaben sich verminderte, in den anderen Organen unveränderte Glutathionwerte. Auch SCHOONOVER (174) berichtet normale Glutathionwerte für Blut. Den Gehalt von freien Aminosäuren in Leber, Muskel und Plasma von gefütterten (I), hungernden (II) und tumortragenden (III) Ratten untersuchten SASSEN-

RATH und GREENBERG (166). Sie konnten keine charakteristischen Veränderungen, soweit sie die Aminosäuren insgesamt betreffen, ermitteln. Die Cystin- und Methioninwerte von Leber und Plasma scheinen jedoch vermindert:

	Leber			Plasma			Muskel		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Methionin	13	15	11	3,6	3,8	4,2	7,0	9,8	9,4
Cystin	187	164	154	12	10	9	24	22	35

(Werte in Mikromol pro 100 g Gewebe bzw. 100 ml Plasma)

Cystindesulfurase erfährt im Organismus des Tumorträgers keine Veränderung der Aktivität (73, S. 207).

Für Abweichungen der Schwefelwerte des enteweißten Serums von der Norm ergaben sich nach STURM und POTHMANN an 5 Krebskranken keine Anhaltspunkte (183). KAHN und POSTMONTIER (94) sollen jedoch von einer Steigerung der Sulfatschwefelsäure im Serum bei Karzinom berichten.

Vitamin B₁ im Serum kann bei Krebskranken vom Normalwert (6,4 γ %) bis zum völligen Verschwinden absinken (170).

b) Veränderungen im Urin

WEISS (201) schließt aus seinen Beobachtungen an den Urinschwefelfractionen von 4 Krebskranken auf eine Steigerung des endogenen Eiweißumsatzes, als dessen Ursache er erhöhten Organeiweißzerfall annimmt. In die gleiche Richtung gehen auch Befunde von FRIEDRICH und BAUER, die bei Karzinompatienten neben normalen Werten auch erhebliche Steigerungen des Neutralschwefels im Harn nachwiesen (46). Ebenso stellten SAXL und SALOMON (169) eine Vermehrung des Neutralschwefels fest.

Auch gesteigerte Rhodanausscheidung wurde im Urin von Krebskranken gefunden (168).

Die tägliche Ausscheidung von Vitamin B₁ beträgt im Urin von Gesunden 80 - 100 μ , bei Krebskranken soll sie vermindert oder ganz aufgehoben sein (170).

c) Veränderungen der Plasmaeiweißkörper

Da in den Eiweißkörpern der größte Teil des Schwefels gebunden ist, muß ihnen auf der Suche nach etwaigen Veränderungen des Schwefelstoffwechsels auch die größte Aufmerksamkeit gelten. Weil wie bei gesunden auch bei krebsbefallenen Individuen fast nur die Plasmaeiweißkörper untersucht wurden, kann im folgenden lediglich deren Verhalten besprochen werden.

Der Gesamteiweißgehalt des Serums wurde von manchen Autoren (2) vermindert, von anderen nahezu unverändert (173; 175) gefunden. Diese unterschiedlichen Angaben erklären sich zwanglos daraus, daß gewöhnlich die Hypoproteinämie erst bei fortgeschrittenem Krebs anzutreffen ist, während sie bei lokalisierten Neoplasmen noch nicht auftritt, wie FENNINGER und MIDER (39) anlässlich einer Literaturübersicht feststellen. Da im ganzen gesehen die Veränderungen des Gesamteiweißwertes wenig ausgeprägt sind, wird ihnen kein großes Gewicht beigemessen.

Im Vordergrund der Betrachtung stehen vielmehr Veränderungen im Verhältnis der einzelnen Serumfraktionen zueinander. Dabei besteht allgemeine Übereinstimmung (173; 212), daß bei den meisten Krebspatienten schon in frühen Krankheitsstadien eine deutliche Hypoalbuminämie auftritt, mit der eine Hyperglobulinämie Hand in Hand geht, so daß die Gesamteiweißmenge zunächst unverändert bleibt. Da nun Albumin bezogen auf den Stickstoffgehalt etwa 2 1/2 mal so viel SH als Globulin enthält (173), gewinnen Verschiebungen innerhalb dieser Fraktionen großes Interesse für unsere Betrachtung des Schwefelstoffwechsels. Denn wenigstens rein rechnerisch muß jede Verminderung der Albumine trotz Vermehrung der Globuline das Absinken des Schwefelgehalts im Serumeiweiß herbeiführen, sofern dabei der normale Gesamtserumeiweißwert nicht überschritten wird.

Die wichtigste Studie dieser Art stammt von MIDER, ALLING und MORTON (129). Sie beruht auf Serumelektrophoresen von 258 Patienten mit kompli-

kationslosen neoplastischen Erkrankungen und erbrachte verminderte Albumin-, erhöhte α -Globulin- und Fibrinogenwerte. Die Ergebnisse sind im folgenden tabellarisch zusammengestellt, ebenso diejenigen einiger anderer Autoren, um die Einheitlichkeit der Befunde zu demonstrieren. Nach einer Literaturübersicht bei FENNINGER und MIDER (39) scheinen die angeführten Veränderungen der Plasmaproteine von wenigen Ausnahmen abgesehen für verschiedene Typen maligner Tumoren konstant zu sein. Dabei muß man sich jedoch im klaren sein, daß sie, obwohl sie sehr charakteristisch sind, so doch keineswegs als pathognomonisch für Malignome gelten können. Ähnliche Verschiebungen innerhalb der Plasmaeiweißkörper treten nämlich auch bei anderen zehrenden fieberhaften und entzündlichen Krankheiten auf. Außerdem geben fast alle Autoren eine kleine Zahl von Fällen an, bei denen die beschriebenen Abweichungen nicht nachweisbar waren.

Ein allen Untersuchungen anhaftender Mangel ist darin begründet, daß sie über die Höhe der gesamten zirkulierenden Eiweißmenge keinen Aufschluss geben. Dadurch ist die Auswertung der Ergebnisse erschwert.

So kann einwandfrei nur festgestellt werden, daß der Schwefel relativ zum Serumeiweiß vermindert ist. Eine Aussage über die absolute Menge des Schwefels bleibt anfechtbar, da letztere nicht nur vom prozentualen Eiweißgehalt, sondern auch von der Menge des Serums abhängig ist. Eine Steigerung des Plasmavolumens bei Malignomen ist aber nicht nur denkbar, sondern sie wurde von GREEN und Mitarb. (54) an Ratten mit Walker 256-Tumoren auch beobachtet. Dabei ergab sich jedoch keine Zunahme des gesamten zirkulierenden Serumeiweißes. Anfechtungen wegen dieser Unvollkommenheit der Untersuchungen dürften jedoch überhaupt nicht sehr ins Gewicht fallen. Dagegen verdient ein anderer Einwand größere Beachtung: Aus den Eiweißverschiebungen auf das Verhalten des Schwefels zu schließen, könnte durch einen pathologischen Aufbau der Eiweißmoleküle mit verändertem Schwefelgehalt vereitelt werden. Es gilt also festzustellen, ob bei Neoplasmen der prozentuale Anteil der Schwefelverbindungen in den Eiweißkörpern von der Norm abweicht.

Plasmaeiweißwerte in g %

	Gesamtprotein	Albumin	Globuline				Fibrinogen	Zahl der Fälle	Autor
			α_1	α_2	β	γ			
Gesunde Erwachsene	6,83	4,04	0,38	0,66	0,76	0,66	0,31		129
Krebs	6,60	2,94	0,53	0,30	0,89	0,75	0,58		129
Operable Bronchialkarzinome		2,75-4,2		+				21	117
fortgeschrittener Krebs	6,55	2,38	0,65	1,05	0,99	0,82	0,82		129
Inoperable Bronchialkarzinome		2,15-4,2		+				16	117

Plasmaeiweißwerte in relativen Prozenten

	Albumin	Globuline				Zahl der Fälle	Autor
		α_1	α_2	β	γ		
Kontrollpersonen	51,1	4,0	8,6	18,6	17,4	30	131
Kontrollpersonen [■]	59,0	4,3	7,7	12,5	16,5	44	38
Brustkrebs	38,7	5,4	14,4	19,3	21,8	14	131
Karzinome des Verdauungstrakts	37,5	8,5	14,0	20,2	19,8	10	131
Karzinome [■]	43,9	5,8	15,3	15,3	19,7	57	38
Malignome aller Art	-	(+)	+	(+)			163

+ Vermehrung; (+) Vermehrung nur in manchen Fällen

- Verminderung

■ Gesamteiweiß 7,3 g %

■■ Gesamteiweiß 7,4 g %

PURR und RUSSEL (153) beobachteten, daß Blut von krebstragenden Menschen und Tieren Papain in geringerem Maße aktiviert als Blut von gesunden Organismen. Da die Aktivierungseffekte durch SH-Gruppen ausgelöst werden, ist deren Verminderung bei Krebs zu vermuten.

Allerdings schreiben die genannten Autoren die Aktivierungseffekte nur den Blutzellen zu. WALDSCHMIDT-LEITZ (199) dagegen fand die gleichen Verhältnisse auch in zellfreiem Serum. Die auf diesem indirekten Weg wahrscheinlich gemachte Verminderung der Sulfhydrylgruppen des Serums wurde von BRDIČKA (19) polarographisch und kolorimetrisch nachgeprüft. Er kommt zu dem Schluß, Seren von Krebskranken seien an Bestandteilen verarmt, welche einen Cystinkern enthalten. Die Verminderung des Cystins trete dabei hauptsächlich in den Albuminen auf. MEYER-HECK (127) konnte ebenfalls mit polarographischer Methode die Herabsetzung der SH-Aktivität oder des SH-Gehaltes von Karzinomseren gegenüber der Norm bestätigen. Da die angewandte Methode keine exakte Entscheidung erlaubt, ob nun die SH-Gruppen tatsächlich vermindert oder nur in ihrer Aktivität gehemmt sind, wie WALDSCHMIDT-LEITZ anzunehmen geneigt ist (199), gewinnen all diese Ergebnisse erst im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen ihren vollen Wert.

Die wichtigsten davon sind SCHOENBACH und Mitarb. zu verdanken. Sie bestimmten den Sulfhydrylgehalt des Gesamtserums (172), in einer weiteren Arbeit (173) auch den der Albumine und Globuline (Fraktionierung nach PILLEMER). Gleichzeitig ermittelten sie den Gesamtstickstoffgehalt.

	Stickstoff g pro 100 ml Serum			Mol SH pro 100 ml Serum			Mol SH pro g Stickstoff			Zahl der Fälle
	G.S.	Alb.	Glob.	G.S.	Alb.	Glob.	G.S.	Alb.	Glob.	
<u>Normalwerte</u>										
Männer	1,20	0,71	0,45	53,9	44,9	10,9	45,1	63,6	24,6	
Frauen	1,18	0,69	0,47	52,6	43,9	10,8	44,3	64,0	23,2	
<u>Pathologische Werte</u>										
Neoplasien	1,12	0,50	0,58	35,1	25,8	11,6	31,4	51,1	20,2	11
Krebs	1,13			35,4			31,7			46
Leukämie	--			37,7			--			34
Infektion	1,22			41,6			34,4			13
+ Deg. Erkrkg.	1,25			40,7			31,8			12
++ Verschied.	1,06			22,3			22,8			12

(Die Ergebnisse sind in Mikromol Sulphydryl ausgedrückt und auf die in 100 ml enthaltene Menge des Gesamteiweißes bzw. der Albumine und Globuline bezogen. Sie wurden mit dem Stickstoffgehalt der jeweils entsprechenden Fraktion in Beziehung gesetzt.)

G.S. = Gesamtserum; Alb. = Albumine; Glob. = Globuline

+ Die degenerativen Erkrankungen umfassen Asthma, Atherosklerose, Arthritis etc.

++ Unter verschiedenen Zuständen wurden Leberzirrhose, disseminierter Lupus erythematosus und Hämochromatose sowie chronische Nephritis zusammengefasst, bei denen das Verhältnis von Albuminen zu Globulinen verändert war.

Wie aus der Tabelle zu ersehen, zeigt das Gesamtserum im Gegensatz zu seinem kaum von der Norm abweichenden Stickstoffwert eine ausgeprägte Verminderung des Sulfhydrylgehaltes. Dabei läßt die Untersuchung der einzelnen Fraktionen erkennen, daß dafür nicht nur die aus den Stickstoffwerten ersichtliche Verschiebung vom schwefelreicheren Albumin zum ärmeren Globulin verantwortlich ist, sondern darüber hinaus auch das Absinken des SH-Gehaltes in den einzelnen Fraktionen eine beachtliche Rolle spielt, vor allem im Albumin.

So zeigen die Ergebnisse von SCHOENBACH und Mitarb., daß bei neoplastischen Erkrankungen der Schwefelgehalt der Albumine und Globuline pro g Stickstoff im allgemeinen (75 %) vermindert, selten unverändert und nur ausnahmsweise erhöht ist (in 2 Fällen lag der SH-Gehalt pro g Globulinstickstoff über der Norm). Wie aus dem Vergleich mit den anderen in der Tabelle angeführten Krankheiten ohne weiteres hervorgeht, sind die Abweichungen nicht krebsspezifisch. Die Verfasser glauben, es bestehe bei den genannten Zuständen in Hinblick auf die Eiweißbildung eine Stoffwechselstörung, die in den niedrigen Sulfhydrylwerten zum Ausdruck komme.

SHAKTER und Mitarb. (178) transplantierten Murphy-Lymphosarkom auf Sprague - Dawley - Ratten und bestimmten ebenfalls amperometrisch den Sulfhydrylgehalt des Plasmas. Unmittelbar nach der Transplantation kam es zunächst zu einem unspezifischen Absinken des Sulfhydrylspiegels. Während der Latenzperiode des Tumorwachstums begannen die Werte wieder zur Norm anzusteigen, fielen jedoch scharf ab, sobald das Tumorwachstum rasch voranging. Verlangsamte sich das Wachstum und trat Ulzeration auf, so stiegen die Sulfhydrylwerte des Plasmas wieder an. Verabreichung von Cortison verzögerte das Tumorwachstum und schränkte die Herabsetzung des Sulfhydrylspiegels merklich ein.

Auch Aminosäureanalysen bestätigen die Verminderung des Schwefels im Serumeiweiß. So fand MÜTING (142) das Methionin im Serum bei einem Durchschnittswert von 1,6 %, der an 36 Patienten mit malignen Geschwülsten und Erkrankungen des hämopoetischen Systems ermittelt wurde, gegenüber der Norm von 2,12 - 2,18 % deutlich reduziert. Bei 10 Melanosarkomkranken konnte der gleiche Autor (146) nur ein Drittel bis die Hälfte der normalerweise in den Serumproteinen vorkommenden schwefelhaltigen Aminosäuren nachweisen.

Die beim Plasmozytom auftretenden zum Teil extremen Verminderungen des Methionins im Eiweiß scheinen für dieses Leiden spezifisch zu sein und seien hier nur am Rande erwähnt (144; 145).

Interesse verdient noch SCHULZ (176), der den Schwefelgehalt reinen Fibrinogens und von Fibrinflocken aus dem Blut von Patienten verschiedener Krankheitsgruppen verglich. In reinem Fibrinogen waren 1,12 %, bei Pneumonie 0,94 %, bei Lebererkrankungen 0,73 %, bei Diabetes mellitus 1,1 % und bei Bronchialkarzinomen 0,55 % Schwefel nachzuweisen, d. h.: eine signifikante Verminderung bei den Karzinomen.

HARTMANN und SCHRÖDER (75) untersuchten die papierelektrophoretisch abgetrennten und hydrolysierten Serumalbumine bei 11 Leberzirrhosen, 4 Plasmozytomen, 10 Nephrosen und 5 malignen Geschwülsten chromatographisch auf ihren Aminosäuregehalt und fanden im Vergleich zu Humanalbumin - Behring und den Albuminen von 10 Gesunden keinen statistisch gesicherten Unterschied der Aminosäureformeln. Sie ziehen daraus den Schluß, daß die Albuminsynthese durch pathologische Verhältnisse nur quantitativ, niemals qualitativ beeinflusst wird und lehnen deshalb die Existenz von Paralbuminen ab.

Ihre Angaben stehen bezüglich der Plasmozytome in Widerspruch zu den Befunden von MÜTING (145), die an viel größerem Material erhoben wurden. Was aber die schwefelhaltigen Aminosäuren betrifft, so können die Autoren keinen Anspruch auf die Gültigkeit ihrer Ergebnisse erheben, da Cystin überhaupt nicht, Methionin nur in einer gemeinsamen Fraktion mit Valin erfaßt wurde.

Bei den α -Globulinen im Serum von Kranken mit Nephrosen und Karzinomen stellten DEICHER und HARTMANN (25) aber eine Veränderung der Aminosäurezusammensetzung fest und zwar eine Annäherung an den Eiweißtyp der Albumine (Methode wie 75).

Für eine qualitative Veränderung der Serumeiweißkörper spricht auch, daß Fraktionierung nach PILLEMER und durch Elektrophorese zwar bei Normalseren übereinstimmende, bei Seren von Malignomkranken aber voneinander abweichende Ergebnisse liefert (173).

Abschließend kann zusammengefaßt werden: Nach Betrachtung des Schwefelstoffwechsels von Neoplasmen und Neoplasmaträgern erscheint allein eine Verminderung des Schwefelgehaltes in den Bluteiweißkörpern allgemein anerkannt und hinreichend bewiesen. Diese beruht nur zu einem Teil auf einer Verschiebung der Eiweißkörper von den schwefelreichen Albuminen zu den schwefelarmen Globulinen, zum andern Teil aber darauf, daß in den einzelnen Fraktionen die Schwefelmenge relativ zum Stickstoffgehalt abnimmt; das ist in den Albuminen unverkennbar, in den Globulinen nur angedeutet.

Die Serumeiweißkörper sind in ihrer Eigenschaft als Transportform des Proteins raschen Umbauprozessen unterworfen und reagieren daher schnell und empfindlich auf die verschiedensten Störungen. Es bleibt daher offen, ob die Verminderung des Schwefels im Serumeiweiß allein auf dieses bezogen oder als Ausdruck einer Schwefelverarmung des gesamten Körper-eiweißes gewertet werden muß. Eine Arbeit von KOSYAKOV (100), der in den Haaren von Krebskranken eine Verminderung des Schwefelgehaltes feststellte, würde eher in letzterem Sinne sprechen. Vielleicht ließe sich auch der bei Karzinosen beobachtete Haarausfall (49) in diesem Sinne deuten.

3) Beziehungen zu Entstehung und Wachstum von Neoplasmen

a) Bedeutung der Sulfhydrylgruppen

aa) Die Wachstumsbeeinflussung

Wie die SH-Gruppen das Wachstum gesunder Zellen stimulieren, so tun sie das nach REIMANN (156) auch bei neoplastischen Zellen, ohne jedoch die Entartung des Wachstums zu beeinflussen; diese ist vielmehr durch pathologische Chromosomenstruktur bedingt. SH-Verbindungen induzieren zwar beim Einsiedlerkrebs im Rahmen von Regenerationsvorgängen leicht ein desorganisiertes Wachstum (70), sind aber für die eigentliche Tumorbildung ohne Bedeutung.

Sulphydrylgruppen scheinen also nur für die Wachstumsförderung einmal vorhandener Tumoren, nicht aber für deren Ätiologie in Frage zu kommen. FRANKS und Mitarb. (43) fanden eine Hemmung des Tumorwachstums durch Monojodessigsäure, welche auf eine Verminderung der SH-Gruppen zurückgeführt werden muß, da Monojodessigsäure letztere in spezifischer Weise blockiert. KOCH (99) untersuchte die Beeinflussung des Wachstums von Ehrlich-Ascitestumor durch Cysteamin, Cystein und Cystamin. Als Kriterium für das Tumorwachstum wurde die mittlere Überlebenszeit der Mäuse verwendet. Er fand eine statistisch signifikante Verkürzung der mittleren Überlebensdauer und damit eine Stimulierung des Wachstums nur nach fortlaufender Gabe von Cysteamin, während bei Cystamin und Cystein die Überlebensdauer mit den Kontrollgruppen übereinstimmte. Von Cystamin wurde der höheren Toxizität wegen eine kleinere Dosis gegeben. Für das unterschiedliche Verhalten von Cysteamin und Cystein jedoch weiß der Verfasser keine Erklärung (s. auch S. 83). KOCH glaubt auch aus den Tabellen von HALL (63) entnehmen zu können, "daß ein implantierter Mäusetumor besser wächst, wenn er vor der Transplantation mit Cystein behandelt wird". HALL selbst führt dieses Verhalten jedoch auf Verschiedenheiten der Versuchstiere zurück. Nach HOFMANN und Mitarb. (86, 87) traten an den Zellen von Tumorascites, dem in vitro Cystein zugesetzt wurde, später Degenerationserscheinungen auf als bei den mit physiologischer Kochsalzlösung versetzten Kontrollen. Die Autoren schreiben darum dem Cystein eine zellroborierende Wirkung zu.

bb) Beziehungen zu den kanzerogenen Kohlenwasserstoffen

Neben der wachstumsfördernden Wirkung der Sulphydrylgruppen werden Beziehungen zu den kanzerogenen Kohlenwasserstoffen diskutiert.

Versuche von A. und J. WHITE (208, 209) ergaben eine Wachstumshemmung von Ratten, wenn verhältnismässig eiweißarmem Futter (6 % Casein) Methylcholanthren, Benzpyren oder Pyren zugesetzt wurde. Mischte man auch noch l-Cystin oder dl-Methionin bei, so hob das die Wirkung der Karzinogene wieder auf; Zugabe von Taurin, Natriumsulfat und Glykokoll dagegen vermochte das nicht. (Beim Pyrenfutter wurden die letzten 3 Substanzen nicht geprüft.) Die Verfasser schliessen aus ihren eigenen und ähnlichen aus der Literatur stammenden Ergebnissen, die Wachstumshem-

mung sei Ausdruck eines spezifischen Mangels an schwefelhaltigen Aminosäuren, der vermutlich auf einem erhöhten Bedarf des Organismus im Rahmen der Karzinogenentgiftung beruht. GUTMANN und Mitarb. (61) berichten gleichartige Befunde für das kanzerogene 2-Acetylaminofluoren

WOOD und KRAYNAK (217) injizierten Hunden und Kaninchen das Karzinogen 3,4-Benzpyren intravenös. Es kam zu einem signifikanten Abfall des Sulfhydrylgehalts von Serum und Plasma. Die Erniedrigung des SH-Spiegels blieb auch nach dem Verschwinden dieses Stoffes aus der Zirkulation noch eine beträchtliche Zeit bestehen. Entsprechende Verabreichung des nicht karzinogenen Anthrazens verursachte keine Veränderung. Nach Meinung der Autoren kann der Wirkungsmechanismus des Benzpyrens als Modell dafür gelten, wie bestimmte das Wachstum kontrollierende Zellenzyme in ihrer Aktivität verändert werden.

RONDONI (164) referiert über Literatur, die dafür spricht, daß die kanzerogenen Kohlenwasserstoffe an den Sulfhydrylgruppen angreifen und auf diese Weise ihre Wirkung entfalten. Es wurde nämlich mehrfach beobachtet, daß eine Blockierung der SH-Gruppen im Gewebe die durch Karzinogene ausgelöste Tumorbildung verzögerte und manchmal auch verhütete. Auch Bereitstellung zusätzlicher SH-Gruppen, z.B. durch Gabe von BAL (2-3-Dithiopropäno1) reduzierte die Tumorfrequenz bei Pinse1ung mit Karzinogen.

GRAFFI und HEINE (52) fanden durch gleichzeitige Behandlung mit Cystein oder Penicillamin keine Unterdrückung oder Abschwächung der typischen histologischen und zytologischen Veränderungen, welche nach einmaliger Applikation des kanzerogenen Dimethylbenzanthrazens auftreten. Sie konnten also den Antagonismus von kanzerogenen Kohlenwasserstoffen und Sulfhydrylverbindungen nicht bestätigen, was aber in der Versuchsanordnung begründet sein mag.

b) Der Einfluß des Nahrungsschwefels

Die Frage nach den Beziehungen der Schwefelverbindungen zu Genese und Wachstum der Tumoren legt es nahe, sich mit dem Einfluß der Nahrung zu beschäftigen, da ja allein von ihr die Menge des dem Organismus zugeführten Schwefels abhängt.

Dabei soll, um die beiden Begriffe zu trennen, zunächst von der Genese, später vom Wachstum der Tumoren die Rede sein. Zahlreiche Versuche, bei denen Zulage von Methionin oder Cystin zu Futter von verhältnismäßig niedrigem Eiweißgehalt eine größere Rate von spontanen (202, 203) und karzinogen-induzierten Tumoren (205, 206, 207) sowie eine Verkürzung der Latenzzeit (204) zur Folge hatten, verleiten leicht dazu, in den genannten Aminosäuren ein spezifisches, die Tumorentstehung förderndes Agens zu sehen. Doch müssen alle derartigen Ergebnisse, wie TANNENBAUM und SILVERSTONE (185) in einer kritischen Literaturübersicht zeigen, mit äußerster Vorsicht bewertet werden. Die Förderung der Tumorbildung kam nämlich stets dort zur Beobachtung, wo Methionin und Cystin einem eiweißarmen Futter zugelegt wurden. Zwei Umstände vereiteln es, diese Resultate einwandfrei zu beurteilen.

Erstens diene als Eiweißquelle meist Casein, das ziemlich arm an schwefelhaltigen Aminosäuren ist, die infolgedessen seine Ausnutzbarkeit begrenzen. Anreicherung mit Methionin oder Cystin steigert nun die biologische Wertigkeit; so entspricht z.B. Futter mit nur 9 % Casein aber einem Zusatz von 0,2 % Methionin einem solchen, das 12 - 14 % Casein enthält. Daher ist nicht mit Sicherheit auszumachen, ob ein nach Gabe von Cystin oder Methionin aufgetretener Effekt nun speziell durch diese einzelne Aminosäure oder durch das damit zwangsläufig erhöhte Angebot an verwertbaren Aminosäuren insgesamt bedingt ist.

Zweitens ergaben sich häufig zwischen den Versuchs- und den Kontrolltieren beträchtliche Unterschiede im Kaloriengehalt der Nahrung und demzufolge im Körpergewicht. Durch zahlreiche Tieruntersuchungen ist aber gesichert, daß kalorisch knappe Kost an sich, ohne Rücksicht auf ihre Zusammensetzung, die Tumorrare verringert und die Latenzzeit verlängert. Gleiches dürfte auch für Menschen gelten, da nach Ausweis von Versicherungsstatistiken mit zunehmendem Körpergewicht die Tumorfrequenz steigt.

Wie die Nahrungszufuhr das Wachstum schon vorhandener Tumoren beeinflusst, scheint für die ärztliche Tagespraxis von weitaus größerem Interesse zu sein als die Zusammenhänge mit der Genese von Tumoren, die in der Zukunft vielleicht einmal auftreten werden. Das von VOEGTLIN (194, 195, 197) bei cystin- und methioninarmem Futter beobachtete verlang-

samte Wachsen des spontanen Mammakarzinoms kann aus den obengenannten Gründen nicht als Fehlen eines das Tumorwachstum speziell begünstigenden Faktors gedeutet, - es muß vielmehr als Folge eiweißarmer Ernährung betrachtet werden. TANNENBAUM und SILVERSTONE (185) stellen daher diese Versuche auch unterschiedslos in eine Reihe mit denen, bei welchen durch Einschränkung der Eiweißzufuhr verlangsamtes Wachstum von Tumoren erreicht wurde. Im ganzen gesehen entsprach das Verhalten des Tumorwachstums bei verschiedenen hoher Eiweißzufuhr demjenigen des Tumorträgers. Innerhalb eines weiten Bereiches (9 - 45 % Casein), in dem Schwankungen des Eiweißgehaltes der Nahrung ohne Einfluß auf den Träger blieben, konnten auch am Neoplasma keine Wirkungen beobachtet werden. Nur wenn die Eiweißbeschränkung so weit getrieben wurde, daß sie einen deutlichen Verlust an Körpergewicht verursachte, verlangsamte sich das Tumorwachstum. Unter diesen Verhältnissen verlängerte sich auch die Latenzzeit für das Angehen transplantierte Tumoren. Das ist jedoch wiederum keine spezifische Folge des Eiweißmangels, sondern geht lediglich zu Lasten des Gewichtsverlustes, da gleiche Effekte auch mit kalorienarmem Futter zu erreichen sind. (Alle Einzelheiten des Bisherigen bei 185)

Daß dem Eiweiß keine besonderen Wirkungen zukommen, geht auch aus Befunden von BABSON (6) hervor, der Wistar-Ratten Futterarten mit 18 %, 9 % und 0 % Casein verabreichte, die jedoch isokalorisch und gewichtsmässig gleich waren. Bezüglich der Induktionsperiode des transplantierten R-1-Sarkomes fand er keine Unterschiede. Das Wachstum wurde zwar durch Herabsetzen des Eiweißgehaltes etwas verzögert, aber nicht entscheidend beeinflusst. Die sarkomtragenden Ratten nahmen bei eiweißhaltigem Futter mehr an Gewicht zu und bei eiweißfreier Ernährung weniger ab als die gleichartig gefütterten Kontrolltiere. Dabei ging jedoch die scheinbar vorteilhafte Gewichtsbilanz lediglich zu Gunsten des Tumors, während der übrige Organismus bei allen drei Futterarten ständig an Gewicht verlor, d.h. also, daß selbst bei völligem Fehlen der Eiweißzufuhr das Tumorwachstum fortschritt. Tumoren können aber auch dann noch auf Kosten des Organismus weiterwachsen, wenn überhaupt keine Nahrung mehr zur Verfügung steht, wie LE PAGE und Mitarb. (115) zeigten. (s.S. 37). Selbst mit absolutem Hungern kann also höchstens eine Verlangsamung des Tumorwachstums erreicht werden.

In eine andere Richtung weisen die folgenden Befunde: ALLISON und Mitarb. (1) verglichen verschieden gefütterte Ratten, denen ein Sarkom Typ R-1 transplantiert worden war. Bei Tieren, die Futter mit 25 - 30 % Casein bzw. mit 12 % Casein und 0,67 % Methioninzusatz erhielten, war die Induktionsperiode für das Anwachsen des Tumors auf das zwei- bis dreifache verlängert gegenüber solchen, deren Futter 12 % Casein und keine Methioninzulage enthielt. Die Wachstumsgeschwindigkeit war zwar in allen Fällen gleich, doch verbesserte der höhere Caseingehalt bzw. die Methioninzulage den Allgemeinzustand und verlängerte die Überlebenszeit.

Bemerkenswerte Resultate berichtet HILF (79), bei denen allerdings zu berücksichtigen ist, daß sie an wachsenden Tieren ermittelt wurden. Er gab wachsenden Ratten - von der Transplantation des R-1-Sarkomes an - in beliebiger Menge Futter, das 12 % Casein enthielt (die schwefelhaltigen Aminosäuren darin reichen für das Gewebewachstum von Ratten nicht aus). Innerhalb von 2 Wochen erreichte der Tumor ein Gewicht von ca. 20 g und führte dann zum Tode. Wurde das Futter mit Zulagen von Methionin zwischen 0,2 und 1 % ergänzt, so ergab sich in der zweiwöchigen Beobachtungszeit, wie zu erwarten, ein verbessertes Körperwachstum, während die Sarkome überraschenderweise schlechter wuchsen und ein geringeres absolutes Gewicht erreichten. HILF führt das zum Teil auf eine verlängerte Induktionsperiode, zum Teil aber auch darauf zurück, daß das verbesserte Wachstum der normalen Gewebe das Maß des Tumorwachstums in allen Stadien zu reduzieren vermag. Bemerkenswert erscheint noch folgendes:

Die beschriebenen Effekte waren besonders ausgeprägt nach Zulage von 0,7 % Methionin, man erreichte also damit bestes Körper-, geringstes Tumorwachstum. Bei Gabe von 1 % Methionin dagegen nahm der Körper weniger, der Tumor mehr an Gewicht zu. Es läßt also nicht nur ein zu kleiner, sondern auch ein zu grosser Prozentsatz an Methionin optimale Wirkungen vermissen. Evident zeigt diese Zusammenhänge auch der verschiedene Wirkungsgrad (= mit 100 g Futter erreichte Gewichtszunahme) des Futters bei den einzelnen Zulagen:

Zusatz von	0 %	0,2 %	0,4 %	0,7 %	1,0 % Methionin
Wirkungsgrad	10,5	14,8	14,7	15,9	13,0
Zusatz von	0 %	0,3 %	0,6 %	1,0 %	1,5 % Cystin
Wirkungsgrad	10,5	11,8	19,6	18,4	14,8

Die Wirkung von Cystingaben war entsprechend.

In der gleichen Linie liegt eine Mitteilung von HILL und GARREN (80). Sie begannen mit 1 Tag alten Kücken, die ein bestimmtes Futter bekamen. Diesen wurde am sechsten Tage ein lymphoider Tumor inokuliert. Nach 2 Wochen wurden sie untersucht. Das durchschnittliche Körpergewicht von Kücken, deren Futter mit 2 % Methionin angereichert war, betrug nur 176 g im Vergleich zu 274 g der ohne Methioninzulage gefütterten Kücken. Trotz dieses wesentlich niedrigeren Gewichts verminderte sich die Zahl derjenigen Tiere nicht, bei denen der Tumor angegangen war, während Zulagen von Cholinchlorid das Angehen der Tumoren einschränkten.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1) Die Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung von DOMOGALLA (29) erschien zweckmäßig und wurde daher im wesentlichen beibehalten, auch deshalb, um einen Vergleich der Ergebnisse zu ermöglichen.

Im einzelnen wurde so vorgegangen:

Die Versuchspersonen wurden veranlaßt, ihren Urin von morgens 8 Uhr bis zur gleichen Zeit des nächsten Tages zu sammeln (dieser Zeitraum wird im folgenden als Vortag bezeichnet). In jedem Fall bekamen die Versuchspersonen von diesem Vortag an eine auf 200 g Kohlenhydrat, 70 g Eiweiß und 40 g Fett eingestellte Diät. Die Flüssigkeitszufuhr war so festgesetzt, daß sie 1,5 l nicht überschreiten sollte. Nach Abschluß der ersten Urinsammelperiode, am Belastungstag also, nahmen die Probanden morgens 8 Uhr 5 Tabletten Cystin-Pharmazell à 0,4, die in einem Eßlöffel Wasser zerfallen waren, zu sich und tranken Wasser nach. Von diesem Zeitpunkt an sammelten sie den Urin wieder 24 Stunden lang. Die Urine vom Vortag und diesem Belastungstag wurden auf ihren Gesamtschwefel- und von STEGER (180) auf den Cystingehalt untersucht.

Bei einem Teil der Patienten wurde der Urin nach dem Belastungstag noch einen weiteren Tag gesammelt, Nachtag, um das Verhalten des Urinschwefels nach der Cystingabe über etwas längere Zeit verfolgen zu können.

Zur Untersuchung kamen Patienten mit malignen Neubildungen, wozu Karzinome, Sarkome und blastomatöse Entartungen des lymphatischen Systems gerechnet wurden. Die einzelnen Diagnosen zeigt die Tabelle im Abschnitt "Ergebnisse". Zum Vergleich dienten karzinomfreie Kranke mit verschiedensten Diagnosen. Die Untersuchung einer größeren Zahl gesunder Personen erschien nicht notwendig, da für diese Ergebnisse von KRAMPF (101) vorliegen, die mit denen von DOMOGALLA (29) im wesentlichen übereinstimmen.

2) Die Schwefelbestimmung

Die Bestimmung des Gesamtschwefels im Urin wurde in den Grundzügen nach der bei DIRR (26) angegebenen Methode ausgeführt, die von MASTERS (125) auf Grund eines Vergleiches als eine der zuverlässigsten bezeichnet wird.

Verwendete Reagenzien: a) Säuremischung. Sie setzte sich wie folgt zusammen: 3 Volumteile konzentrierte Salpetersäure 1,40 und 1 Teil 60%ige Perchlorsäure. Ein Viertel dieser Mischung wurde mit Kupfernitrat gesättigt und dann mit den andern Dreivierteln wieder vereinigt. Das Reagenz wurde auf Vorrat hergestellt.

b) n-normale Salzsäure.

c) Fünfprozentige Bariumchloridlösung.

Gang der Bestimmung: 10 ml filtrierten Harns wurden in ein 100 ml-Becherglas pipettiert und mit 10 ml Säuremischung versetzt. Darauf wurde das Becherglas in ein Sandbad gestellt. Als Sandbad wurde eine flache Konservendose verwendet, die in einer Höhe von etwa 1 cm mit Gips ausgegossen war. Darüber war so viel Sand geschichtet, daß, wenn die Bechergläser auf der Gipsplatte aufstanden, der Sand etwas höher stand als der Flüssigkeitsspiegel in den Gläsern. Das Sandbad wurde mit Hilfe einer elektrischen Heizplatte erhitzt und in seiner Temperatur so gut als möglich derart reguliert, daß ein auf der Gipsplatte aufstehendes Thermometer ca. 200° C anzeigte. Das Temperaturgefälle in einem Sandbad liegt nämlich bei einem Höhenunterschied von 1 cm Sand schon im Bereich der Zehner. Deshalb wurde auch die Gipsplatte verwendet, um zugewährleisten, daß alle Bechergläser in gleicher Höhe und damit in der gleichen Temperaturzone standen. Entgegen den Angaben von DIRR erschien es mir günstiger, die Gläser in das schon erhitzte Sandbad zu stellen, so daß die Mischung rasch ins Sieden kam. War das Veraschungsgemisch unter Hinterlassung eines blaugrünen Rückstandes abgedampft, so wurden die Gläser aus dem Sandbad genommen, nochmals mit 2 ml Säuremischung beschickt, ins Sandbad zurückgestellt, und bei etwa glei-

cher Temperatur gehalten wie vorher, bis ihr Inhalt wiederum zur Trockene eingedampft war.

DIRR (26) empfiehlt, hieran anschließend das Glas für einige Sekunden über eine nicht zu heiße Flamme zu halten. Zunächst tritt dabei keine merkliche Veränderung auf, plötzlich aber verwandelt sich der blaugrüne Rückstand unter Aufglühen und Rauchentwicklung in eine schwarze Masse. Dabei geht, wie vergleichende Untersuchungen zeigten, auch ein Teil des zu bestimmenden Schwefels verloren. Da ein sehr kurzes Halten über die Flamme kaum einen Effekt verspricht und doch stets die Gefahr des Aufglühens und eines damit verbundenen Verlustes besteht, schien es vorteilhafter, diesen Arbeitsgang zu unterlassen.

Nachdem der Rückstand mit 5 ml n-HCL versetzt und das Becherglas in das noch warme Sandbad zurückgestellt worden war, entstand in der Regel eine vollständig klare grünblaue Lösung, in der sich beim Erkalten feine, glitzernde Kristalle absetzten. Des öfteren jedoch löste sich der Rückstand nicht, sondern blieb als eine krümelige Masse liegen und verlieh dem Ganzen ein bläulich-milchiges Aussehen. Diese Art von Rückstand löste sich weder bei reichlichem Zusatz von n-HCL noch von Säuremischung. Wurde nochmals mit Mengen von 5 - 10 ml Säuremischung eingedampft, eventuell wiederholt, so gelang es in manchen Fällen doch noch, eine klare Lösung zu erreichen, aber nicht immer. Dabei ging oft der Rückstand in einem Becherglas nach dem regelrechten Veraschungsgang ohne weiteres in Lösung, während der vom gleichen Urin stammende Rückstand in einem andern Glas erst nach zusätzlichen Veraschungsprozeduren oder überhaupt nicht zu lösen war. Ich hatte den Eindruck, die Zahl dieser mißglückten Veraschungsprozesse sei geringer, wenn das Urinsäuregemisch von vorneherein in das auf 200° erhitzte Sandbad gestellt und nicht erst langsam auf diese Temperatur gebracht wurde. Ging der Rückstand nicht in Lösung und wurde die Bestimmung trotzdem bis zum Ende durchgeführt, so ergaben sich falsche, viel zu hoch liegende Werte. Es wurde daher nur mit klaren Lösungen weitergearbeitet. Nachdem das Becherglas bis etwas über die Hälfte mit heißem destilliertem Wasser aufgefüllt worden war, wurde das Sulfat durch langsames Zutropfen von 10 ml Bariumchloridlösung unter ständigem Rühren gefällt. Anschließend wurde das Becherglas mindestens 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad gehalten oder über Nacht stehen gelassen (122 S. 47 f.).

Anschließend wurde der Inhalt des Becherglases in kaltem Zustand durch einen Porzellanfiliertiegel A 1 (Royal Berlin) filtriert, der Niederschlag mit Hilfe von Hönigschmidtscher Spritzflasche und Gummiwischer möglichst vollständig in den Tiegel verbracht und mit insgesamt ca. 100 - 150 ml heißen, destillierten Wassers ausgewaschen, bis im Filtrat bei Zusatz von Silbernitrat keine Trübung mehr auftrat. Danach wurde der nunmehr beschickte Filtrtiegel ebenso wie vorher der leere im Trockenschrank bei 120° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die ermittelte Gewichts-differenz gibt die Menge des aus 10 ml Urin gefällten Bariumsulfates an.

Die Berechnung. Der Anteil des darin enthaltenen Schwefels berechnet sich wie folgt: Die gesuchte Schwefelmenge S verhält sich zur gefundenen Bariumsulfatmenge BaSO_4 wie das Atomgewicht des Schwefels zum Molekulargewicht des Bariumsulfates:

Ba	137,36	(Atomgewichte nach 88 S. 27)
S	32,066	
4 O	<u>64,000</u>	
233,426	=	Molekulargewicht von BaSO_4
S : BaSO_4	=	32,066 : 233,426
S = BaSO_4	x	0,13737

Man erhält also die in 10 ccm enthaltene Schwefelmenge direkt durch Multiplikation der gefundenen Bariumsulfatmenge mit dem Faktor 0,13737. Da für jede Urinprobe eine Doppelbestimmung ausgeführt wurde, waren die sich daraus ergebenden Mittelwerte der Ausgangspunkt für die Berechnung der Tagesmengen des ausgeschiedenen Schwefels.

Die Brauchbarkeit der Methode wurde in mehreren Versuchen geprüft:
a) Der Schwefelgehalt von $5 \text{ ml } \frac{n}{10} \text{ H}_2\text{SO}_4$ wurde nach der geschilderten Methode (natürlich ohne zu veraschen) bestimmt. Es ergaben sich folgende Werte (in mg):

58,4	58,6	58,7	58,8	58,9	58,9	58,9	59,0
59,2	59,3	59,4	59,5	60,0			

Bei diesen 14 Bestimmungen betrug die Schwankungsbreite 1,6 mg, der

Durchschnittswert lag mit 59,02 mg Bariumsulfat um 0,67 mg über dem errechneten Wert von 58,35 mg. Da für die exakte Einstellung der verwendeten käuflichen $\frac{n}{10}$ - Schwefelsäure keine Garantie gegeben wird, muß dort wohl der Grund für die etwas zu hohen Werte gesucht werden, denn aus der Versuchsanordnung sind keine anderen Fehlerquellen ersichtlich, die zu hohe Werte verursachen könnten.

b) Zu 30 mg Cystin wurden 10 ml destilliertes Wasser gegeben. Dann wurde die Bestimmung wie bei Urin vorgenommen:

54,5	54,8	56,2	56,2	56,3	56,4	56,7	56,7
56,8	57,1	57,3					

Die Schwankungsbreite war hier, wie auf Grund der vermehrten Fehlerquellen zu erwarten, mit 2,8 mg etwas größer. Der Durchschnittswert lag mit rund 56,3 mg Bariumsulfat um 2 mg niedriger als der errechnete Wert 58,3 mg.

c) Von ein und demselben Urin wurden 8 Bestimmungen durchgeführt:

65,3	65,9	67,0	67,0	67,1	67,3	67,5	67,7
------	------	------	------	------	------	------	------

Die Schwankungsbreite betrug 2,4 mg Bariumsulfat.

3) K r i t i k

a) der Bestimmungsmethode

Die erreichte Genauigkeit der Bestimmungsmethode mag den Anforderungen einer exakten chemischen Analyse nicht voll entsprechen. Den Erfordernissen der vorliegenden Untersuchung scheint aber mit einer an insgesamt 33 Kontrollen ermittelten Schwankungsbreite von nicht mehr als 3 mg Bariumsulfat, das entspricht 0,4 mg Schwefel, innerhalb welcher auch die Doppelwerte aller Bestimmungen lagen, hinreichend Genüge ge-

tan. Daran dürfte auch die Tatsache nichts ändern, daß bei den Prüfungen mit Cystin der ermittelte Durchschnittswert um 2 mg Bariumsulfat = 0,27 mg Schwefel unter dem errechneten Wert lag, denn erstens ist diese Abweichung geringfügig, zweitens ist dieser Modellfall ungünstiger als die Verhältnisse bei der Urinbestimmung, da hier der gesamte Schwefel durch den Veraschungsprozess erst oxydiert werden muß, dort nur ein kleiner Teil, drittens kommt es bei den vorliegenden Untersuchungen gar nicht so sehr auf absolute, sondern auf brauchbare Vergleichswerte an, die durch die geringe Schwankungsbreite auf jeden Fall gewährleistet sind.

b) der Versuchsanordnung

Mit der Bestimmung des Urinschwefels wird nur ein Teil der gesamten Schwefelausscheidung des Organismus erfaßt. Dieser ist aber unter entsprechenden Bedingungen weitgehend konstant und wird daher allgemein zur Beurteilung des Schwefelumsatzes herangezogen.

Die Versuchsanordnung birgt folgende Fehlerquellen in sich: Die verabreichte Diät war zwar auf einen bestimmten Eiweißgehalt eingestellt, doch kann die verschiedene Art des jeweils verabreichten Eiweißes zu gewissen Schwankungen des Schwefelgehaltes führen. Eine wirklich exakt reproduzierbare Kost wäre aber zwangsläufig wenig ansprechend, was den an sich meist schon appetitlosen Patienten nicht zuzumuten ist. Auch scheint dieser Mangel weniger ins Gewicht zu fallen als der Umstand, daß nicht alle Patienten die angebotenen Speisen aufessen konnten und somit Schwankungen in der Eiweißzufuhr auftraten. Bei der Beurteilung, ob die Patienten den Urin zuverlässig sammelten, mußte man sich auf ihre Angaben und den allgemeinen Eindruck verlassen.

Wenn auch die genannten Mängel manche Einzelwerte verfälschen mögen, so darf doch mit einem zuverlässigen Durchschnittsergebnis gerechnet werden, da die einzelnen Fehler höchstwahrscheinlich nicht alle in die gleiche Richtung gehen und sich somit gegenseitig weitgehend ausgleichen.

4) Ergebnisse

a) Tabellarische Übersicht

Im folgenden sind die eigenen Ergebnisse tabellarisch zusammengestellt. Klinische Angaben zu den einzelnen Fällen finden sich in der Arbeit von STEGER (180). Der Tabelle seien die dabei gebrauchten Abkürzungen vorangestellt.

Abkürzungen

S-VT	Schwefelausscheidung am Vortag in mg
S-BT	Schwefelausscheidung am Belastungstag in mg
S-Di	Differenz zwischen der am Belastungstag und am Vortag ausgeschiedenen Schwefelmenge in mg
S-NT	Schwefelausscheidung am Tag nach der Belastung in mg
U-VT	Urinausscheidung am Vortag in ccm
U-BT	Urinausscheidung am Belastungstag in ccm
U-Di	Differenz zwischen der am Belastungstag und am Vortag ausgeschiedenen Urinmenge in ccm
U-NT	Urinausscheidung am Tag nach der Belastung in ccm
AM	Arithmetisches Mittel
NW	Niedrigster Wert einer Reihe
HW	Höchster Wert einer Reihe
BT	Belastungstag
VT	Vortag

Diagnosen der malignomkranken Personen

- 1 Bronchialkarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 2 Bronchialkarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 3 Bronchialkarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 4 Bronchialkarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 5 Bronchialkarzinom
- 6 Bronchialkarzinom mit Metastasen
- 7 Bronchialkarzinom mit Metastasen
- 8 Magenkarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 9 Magenkarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 10 Magenkarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 11 Magenkarzinom mit Metastasen
- 12 Oesophaguskarzinom
- 13 Pankreaskopfkarzinom mit Lebermetastasen
- 14 Prostatakarzinom ohne nachweisbare Metastasen
- 15 Prostatakarzinom mit Metastasen
- 16 Lebermetastasen
- 17 Skelett- und Lungenmetastasen
- 18 Skelettmetastasen
- 19 Skelettmetastasen
- 20 Skelettmetastasen
- 21 Melanosarkom mit Metastasen
- 22 Operiertes Uteruskarzinom - Metastasen
- 23 Operiertes Mammakarzinom - Metastasen
- 24 Operiertes Nierensarkom - Metastasen in der Lunge
- 25 Hypernephrom
- 26 Pleuraendotheliom
- 27 Partiell exstirpiertes Glioblastom
- 28 Chronische Lymphadenose, ausgedehnte Infiltrate
- 29 Großfollikuläres Lymphom
- 30 Lymphogranulomatose
- 31 Lymphosarkom
- 32 Lymphosarkom
- 33 Lymphosarkomatose
- 34 Lymphosarkomatose
- 35 Reticulosarkomatose

aa) Malignomkranke Personen

Nr.	S-VT	S-BT	S-Di	U-VT	U-BT	U-Di
1	529	1068	539	735	670	-65
2	515	405	-110	440	340	-100
3	289	911	622	1480	1360	-120
4	556	511	-45	730	985	255
5	690	1362	672	910	960	50
6	1273	1155	-118	1550	890	-660
7	693	854	161	740	1390	650
8	410	997	587	600	800	200
9	519	556	37	880	650	-230
10	619	1039	420	800	700	-100
11	452	787	335	700	950	250
12	558	621	63	700	460	-240
13	187	300	113	200	300	100
14	544	591	47	855	1055	200
15	896	1095	199	1050	900	-150
16	927	1009	82	650	520	-130
17	556	1073	517	900	900	0
18	304	186	-118	320	820	500
19	300	382	82	500	450	-50
20	635	781	146	900	750	-150
21	895	946	51	1100	1580	480
22	642	842	200	1250	2060	810
23	353	662	309	900	1300	400
24	496	886	390	1925	1620	-305
25	983	1378	395	1230	1250	20
26	499	962	463	800	850	50
27	639	921	282	800	1050	250
28	969	1411	442	1100	900	-200
29	671	689	18	890	965	75
30	710	959	249	1200	1250	50
31	805	837	32	770	615	-155
32	697	825	128	1700	1020	-680
33	997	1376	379	1220	900	-320
34	687	712	25	1140	1200	60
35	764	993	229	1340	1010	-330
AM	635,9	859,4	223,5	943,0	954,8	11,8

Diagnosen zu den kranken Vergleichspersonen

- 40 Ulcus ventriculi et duodeni
- 41 Syringomyelie und Syringobulbie
- 42 Endocarditis lenta, Mitralinsuffizienz, cerebr. Embolie
- 43 Leichter Diabetes mellitus, chron. Osteomyelitis
- 44 Mittelschweres Bronchialasthma
- 45 Zustand nach akuter Poliomyelitis
- 46 Chron. Gastroduodenitis, vegetative Dystonie
- 47 Chron. Bronchitis, mittelschwere Hyperthyreose
- 48 Ulcus duodeni
- 49 Chron. indirekte Bilirubinämie, Hyperthyreose
- 50 Chondromatose, mittlere Hyperthyreose
- 51 Cholecystitis, Gastroduodenitis
- 52 Infektiöse Mononucleose

bb) Gesunde Vergleichspersonen

Nr.	S-VT	S-BT	S-Di	U-VT	U-BT	U-Di
36	493	988	495	1195	1285	90
37	803	1156	353	1095	1970	875
38	1091	1403	312	1285	1165	-120
39	<u>652</u>	<u>1157</u>	<u>505</u>	<u>1455</u>	<u>1355</u>	<u>-100</u>
AM	759,8	1176,0	416,2	1257,5	1443,8	186,3

cc) Kranke Vergleichspersonen

Nr.	S-VT	S-BT	S-Di	U-VT	U-BT	U-Di
40	458	1234	776	1300	1570	270
41	819	1732	913	1400	1300	-100
42	802	1263	461	1300	1530	230
43	759	995	236	1600	1090	-510
44	762	1120	358	955	1005	50
45	743	940	197	1060	1030	-30
46	485	799	314	425	760	335
47	221	700	479	1580	1740	160
48	953	1526	573	1480	1520	40
49	613	1123	510	615	710	95
50	487	642	155	1610	1460	-150
51	183	348	165	530	750	220
52	<u>765</u>	<u>1164</u>	<u>399</u>	<u>1030</u>	<u>1100</u>	<u>70</u>
AM	619,2	1045,1	425,9	1145,0	1197,3	52,3

dd) 3-tägige Beobachtungen bei Malignomkranken

Nr.	S-VT	S-BT	S-NT	U-VT	U-BT	U-NT
11	452	787	413	700	950	550
12	558	621	619	700	460	700
15	896	1095	454	1050	900	1000
16	927	1009	733	650	520	500
18	304	186	401	320	820	400
19	300	382	308	500	450	600
21	895	946	684	1100	1580	1050
23	353	662	427	900	1300	1020
27	639	921	595	800	1050	1350
35	<u>764</u>	<u>993</u>	<u>705</u>	<u>1340</u>	<u>1010</u>	<u>920</u>
AM	608,8	760,2	533,9	806,0	904,0	809,0

b) Schwankungen der täglichen Schwefelausscheidung ohne Cystinbelastung

Um die gewonnenen Ergebnisse richtig beurteilen zu können, muß noch über eine gesonderte Untersuchung berichtet werden. Eine Versuchsperson wurde mit der angegebenen Diät ernährt, und die täglich im Urin ausgeschiedene Schwefelmenge 5 Tage lang bestimmt, ohne mit Cystin zu belasten. Es ergaben sich folgende Werte:

Am 1. Tag:	914 mg
Am 2. Tag:	625 mg
Am 3. Tag:	791 mg
Am 4. Tag:	628 mg
Am 5. Tag:	768 mg

Die täglich ausgeschiedenen Schwefelmengen schwanken also trotz Diät erheblich. Es ergeben sich Differenzen zwischen den einzelnen Tagesmengen von rund 150 - 300 mg. Daher darf bei den vorliegenden Untersuchungen den Einzelwerten keine besondere Bedeutung zugemessen werden. Für die Beurteilung der Ergebnisse können vielmehr nur die Mittelwerte der einzelnen Untersuchungsreihen von Gewicht sein, bei denen sich die zufälligen Schwankungen ja weitgehend ausgleichen werden.

c) Statistische Überprüfung der Ergebnisse

Sollen aus den Mittelwerten Schlüsse gezogen werden, so ist zunächst eine statistische Überprüfung notwendig. Die Schwefelausscheidung von Tumorkranken z.B. beträgt am Vortag im Mittel 635,9 mg, am Belastungstag 859,4 mg. Da diese Mittelwerte aus Reihen stammen, denen eine sehr breite Streuung zukommt (am Vortag liegt im gewählten Beispiel der niedrigste Wert bei 187 mg, der höchste bei 1273 mg, d.h. die Spannweite beträgt 1086), ergibt sich die Frage, ob der Unterschied von 223,5 mg zwischen beiden als zufällig oder wesentlich zu gelten hat.

Die Fragen dieser Art sollen im vorliegenden Abschnitt geklärt werden. Zunächst wird im Teil aa) der allgemeine Gang der statistischen Untersuchung dargelegt, anschließend vermittelt Teil bb) die Ergebnisse der einzelnen Berechnungen.

aa) Allgemeiner Gang der statistischen

Untersuchung

Als erster Wert wird ein Streuungsmaß, die mittlere quadratische Abweichung σ_x , nach folgender Formel (HOSEMAN (92) S. 62) errechnet:

$$I \quad \sigma_x = \sqrt{\frac{(M - x_1)^2 + (M - x_2)^2 + \dots + (M - x_n)^2}{n}}$$

x_1, x_2, x_n bedeuten dabei die einzelnen Glieder, M das arithmetische Mittel einer Reihe, n die Anzahl der Glieder.

Von der quadratischen Abweichung führt die Formel II (92 S. 69) zu σ_M , dem mittleren Fehler des Mittelwertes.

$$II \quad \sigma_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}}$$

Das aus einer Reihe errechnete arithmetische Mittel gilt dem Statistiker als Ergebnis einer Stichprobe. Wie weit dieses das unbekannte Mittel einer nicht untersuchten Gesamtheit repräsentiert, dafür bietet der mittlere Fehler des Mittelwertes einen Anhaltspunkt. Diese Größe nämlich gibt ein Maß für die zufälligen oder fehlerhaften Abweichungsmöglichkeiten des an einer Stichprobe errechneten arithmetischen Mittels von dem zugrunde liegenden wahren Durchschnittswert der Gesamtheit. Daher wird, um die Genauigkeit eines Ergebnisses zu kennzeichnen, dem Mittelwert sein mittlerer Fehler hintangesetzt. (92 S. 70)

$$M \pm \sigma_M$$

Dieser Ausdruck besagt, daß der wahre Durchschnittswert bei genügend großer Gliederzahl n ($n \geq 200$) mit 68,26 % Wahrscheinlichkeit in den Bereich zwischen $-\sigma_M$ und $+\sigma_M$ fällt. Wird der Bereich durch Verdreifachung des mittleren Fehlers von $-\sigma_M$ bis $+\sigma_M$ erweitert, so werden die Grenzen der Abweichungsmöglichkeit des errechneten Mittels vom wahren Durchschnittswert erreicht. Innerhalb der $\pm 3\sigma_M$ -Grenzen nämlich steigt die Wahrscheinlichkeit auf nunmehr 99,73 % an, während sie außerhalb auf 0,27 % absinkt. Tatsachen aber, die nur eine Wahrscheinlichkeit von 0,27 % und weniger für sich beanspruchen können, werden in der statistischen Praxis als zufällig bezeichnet.

Das Gesagte büßt an Gültigkeit ein, wenn n kleiner als 200 ist. An Stelle der Zahl $t = 3$ muß ein Äquivalent von t treten. Bei kleinem n nämlich kann die Wahrscheinlichkeit innerhalb der $3\sigma_M$ -Grenzen wesentlich weniger als 99,73 % betragen. Deshalb muß hier σ_M statt mit 3 mit dem Äquivalent von t multipliziert werden; diese nimmt in Abhängigkeit von n verschiedene Werte an, welche aus der sog. Studentverteilung zu ersehen sind (92, S. 72 - 74).

Auszug aus der Studentverteilung

$n = 4$	7	16	20	30	50	60	100
$t = 9,2$	4,9	3,6	3,4	3,3	3,2	3,1	3,1

Von σ_M führt der Weg über Formel III zu σ_{Diff} , dem mittleren Fehler zweier Mittelwerte. Diese Größe ermöglicht es endlich die Frage zu beantworten, ob Unterschiede zwischen den arithmetischen Mitteln zweier Messungsreihen als statistisch gesichert gelten können (92, S. 75).

$$\text{III} \quad \sigma_{\text{Diff}} = \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$$

σ_{M_1} bedeutet den mittleren Fehler des Mittelwerts der einen, σ_M den der anderen Reihe.

Bei genügend großem n ist der Unterschied zweier Mittelwerte statistisch gesichert, wenn $M_1 - M_2$ größer ist als $3\sigma_{\text{Diff}}$.

Bei kleinem n tritt an die Stelle von $t = 3$ wiederum das entsprechende t -Äquivalent als Faktor zu σ_{Diff} .

Für die Berechnung erweist sich die Formel IV als zweckmäßig (92 S. 75).

$$\text{IV} \quad t_{\text{Diff}} = \frac{M_1 - M_2}{\sigma_{\text{Diff}}}$$

Errechnet sich für t_{Diff} ein Wert, der höher liegt als das zu n gehörende t , dann gilt der Unterschied mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % als statistisch gesichert. Die Zahl n , zu der das entsprechende t in der Studentverteilung zu suchen ist, ergibt sich dabei nach Formel V.

$$\text{V} \quad n = n_1 + n_2 - 1$$

n_1 bedeutet dabei die Gliederzahl der einen, n_2 die der anderen Reihe.

bb) Die statistische Untersuchung der eigenen Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden nach der in Teil aa) geschilderten Methode überprüft.

(Die einzelnen Werte, vor allem die Wurzelausdrücke, wurden logarithmisch berechnet (59). Bei Zahlen mit mehr als 5 Stellen wurde dabei auf- bzw. abgerundet, z.B. $134973 \approx 134970$.

Der Berechnung der mittleren quadratischen Abweichung nach Formel I wurden die auf ganze Zahlen auf- bzw. abgerundeten Mittelwerte zu Grunde gelegt. Die Endergebnisse sind im folgenden auf- bzw. abgerundet mit einer Stelle hinter dem Komma angegeben.)

aaa) Schwefelwerte

Malignomkranke (35 Fälle)

Schwefelausscheidung

am Vortag

$$M_V = 635,9 \text{ mg}$$

$$\sigma_X = \pm 230,9$$

$$\sigma_M = \pm 39,0$$

am Belastungstag

$$M_B = 859,4$$

$$\sigma_X = \pm 297,5$$

$$\sigma_M = \pm 50,3$$

Kann die Differenz von $M_B - M_V = 223,5$ als statistisch gesichert gelten?

$$\sigma_{\text{Diff}} = 63,7; \quad t_{\text{Diff}} = 3,5; \quad t = 3,1; \quad n = 69$$

t_{Diff} liegt mit 3,5 höher als das geforderte $t = 3,1$. Damit gilt die Differenz von 223,5 mg als statistisch gesichert.

Gesunde Vergleichspersonen (4 Fälle)

Schwefelausscheidung

am Vortag

$$M_V = 759,8$$

$$\sigma_X = \pm 220,4$$

$$\sigma_M = \pm 110,2$$

am Belastungstag

$$M_B = 1176,0$$

$$\sigma_X = \pm 148,0$$

$$\sigma_M = \pm 74,0$$

$$M_B - M_V = 416,2$$

$$\sigma_{\text{Diff}} = 132,8; \quad t_{\text{Diff}} = 3,1; \quad t = 4,9; \quad n = 7$$

t_{Diff} liegt mit 3,1 niedriger als das geforderte $t = 4,9$. Damit kann der Unterschied von 416,2 statistisch nicht gesichert werden. Die Schuld hierfür wird wohl mit Recht bei der kleinen Zahl von Fällen gesucht.

Kranke Vergleichspersonen (13 Fälle)

Schwefelausscheidung

am Vortag

$$M_V = 619,2$$

$$\sigma_X = \pm 227,3$$

$$\sigma_M = \pm 63,0$$

am Belastungstag

$$M_B = 1045,1$$

$$\sigma_X = \pm 356,7$$

$$\sigma_M = \pm 98,9$$

$$M_B - M_V = 425,9$$

$$\sigma_{\text{Diff}} = 117,3; \quad t_{\text{Diff}} = 3,6; \quad t = 3,4; \quad n = 25$$

t_{Diff} liegt mit 3,6 höher als das geforderte $t = 3,4$. Damit gilt der Unterschied von 425,9 mg als statistisch gesichert.

Gesunde und kranke Vergleichspersonen zusammen (17 Fälle)

Die Schwefelausscheidung bei den gesunden Vergleichspersonen liegt am Vortag um 140,6, am Belastungstag um 130,9 mg höher als bei den kranken Vergleichspersonen. Es wird kein Fehler sein, diese Unterschiede dem Zufall zuzuschreiben; denn sie sind statistisch nicht zu sichern und fallen in den $2\sigma_M$ -Bereich des mittleren Fehlers bei den gesunden Vergleichspersonen.

Es erscheint daher berechtigt gesunde und kranke Vergleichspersonen zu einer gemeinsamen Gruppe zusammenzufassen. Es ergeben sich folgende Werte:

Schwefelausscheidung

am Vortag

$$M_V = 652,3$$

$$\sigma_X = \pm 233,4$$

$$\sigma_M = \pm 56,6$$

am Belastungstag

$$M_B = 1075,9$$

$$\sigma_X = \pm 324,8$$

$$\sigma_M = \pm 78,8$$

$$M_B - M_V = 423,6$$

$$\bar{\sigma}_{\text{Diff}} = 97,0; \quad t_{\text{Diff}} = 4,3; \quad t = 3,3; \quad n = 33$$

t_{Diff} liegt mit 4,3 höher als das geforderte $t = 3,3$. Somit gilt der Unterschied von 423,6 mg als statistisch gesichert.

Gegenüberstellung der Schwefelausscheidung von Malignomkranken und Vergleichspersonen

Am Vortag scheiden die Malignomkranken im Durchschnitt 635,9, die Vergleichspersonen 652,3 mg Schwefel aus. Die Differenz von 16,4 mg fällt in den Bereich des mittleren Fehlers beider Reihen, ist statistisch nicht zu sichern und deshalb als zufällig zu betrachten.

Am Belastungstag steigt die durchschnittliche Schwefelausscheidung bei Tumorkranken um 223,5 mg, bei den Vergleichspersonen um 423,6 mg an. Ist der Unterschied von 200,1 mg statistisch gesichert?

Malignomkranke

$$M = 223,5$$

$$\bar{\sigma}_X = \pm 217,5$$

$$\bar{\sigma}_M = \pm 36,8$$

Vergleichspersonen

$$M = 423,6$$

$$\bar{\sigma}_X = \pm 198,5$$

$$\bar{\sigma}_M = \pm 48,1$$

$$\bar{\sigma}_{\text{Diff}} = 60,6; \quad t_{\text{Diff}} = 3,3; \quad t = 3,2; \quad n = 51$$

t_{Diff} liegt mit 3,3 höher als das geforderte $t = 3,2$. Somit gilt als statistisch gesichert, daß Tumorkranke am Belastungstag 200,1 mg weniger Schwefel ausscheiden als die Vergleichspersonen.

bbb) Urinwerte

Malignomkranke

Urinausscheidung

am Vortag

$$M_V = 943,0$$

$$\sigma_X = \pm 367,4$$

$$\sigma_M = \pm 62,1$$

am Belastungstag

$$M_B = 954,8$$

$$\sigma_X = \pm 368,4$$

$$\sigma_M = \pm 62,3$$

$$M_B - M_V = 11,8$$

$$\sigma_{\text{Diff}} = 87,9; \quad t_{\text{Diff}} = 0,1; \quad t = 3,1; \quad n = 69$$

Gesunde Vergleichspersonen

Urinausscheidung

am Vortag

$$M_V = 1257,5$$

$$\sigma_X = \pm 132,4$$

$$\sigma_M = \pm 66,2$$

am Belastungstag

$$M_B = 1443,8$$

$$\sigma_X = \pm 311,3$$

$$\sigma_M = \pm 155,7$$

$$M_B - M_V = 186,3$$

$$\sigma_{\text{Diff}} = 169,2; \quad t_{\text{Diff}} = 1,1; \quad n = 7; \quad t = 4,9$$

Kranke Vergleichspersonen

Urinausscheidung

am Vortag

$$M_V = 1145,0$$

$$\sigma_X = \pm 394,6$$

$$\sigma_M = \pm 109,5$$

am Belastungstag

$$M_B = 1197,3$$

$$\sigma_X = \pm 333,1$$

$$\sigma_M = \pm 92,4$$

$$M_B - M_V = 52,3$$

$$\sigma_{\text{Diff}} = 143,2; \quad t_{\text{Diff}} = 0,4; \quad n = 25; \quad t = 3,4$$

Die Differenzen der Urinausscheidung zwischen Vortag und Belastungstag sind in keiner Gruppe statistisch zu sichern.

Gegenüberstellung der Urinausscheidung von

Malignomkranken und Vergleichspersonen

Die durchschnittliche Urinausscheidung am Vortag beträgt bei Malignomkranken 943 ccm, bei kranken Vergleichspersonen 1145,0 ccm, bei gesunden 1257,5 ccm. Der Unterschied von 314,5 ccm zwischen gesunden Vergleichspersonen und Malignomkranken lässt sich rein formell statistisch sichern. t_{Diff} berechnet sich nämlich auf 3,4 und liegt damit höher als das für $n = 38$ geforderte $t = 3,3$. Da aber die Einzelwerte bei den nur 4 gesunden Vergleichspersonen im Gegensatz zu den anderen Reihen sehr eng beieinander liegen, entspricht es wohl mehr den Gegebenheiten dieses Ergebnis zu übergehen.

Ein Unterschied in der Urinausscheidung der kranken oder der gesunden und kranken Vergleichspersonen zusammen gegenüber den Malignomträgern lässt sich also statistisch nicht sichern.

d) Vergleich der eigenen Ergebnisse mit
denen anderer Untersucher

Die folgende Tabelle stellt den eigenen Ergebnissen diejenigen von DOMOGALLA (29) und KRAMPF (101) gegenüber. (KRAMPF führte mit der gleichen Methodik Cystinbelastungen bei leberkranken und leberge-sunden Personen durch, Seine Ergebnisse bei letzteren sind hier angeführt.)

Wie zu ersehen ist, stimmen die Schwefelwerte, der statistischen Sicherung entsprechend, weitgehend überein. Häufig liegen die Abweichungen im Bereich des einfachen mittleren Fehlers. Die Urinwerte dagegen weisen grössere Differenzen auf.

aa) Schwefelwerte (in mg)

aaa) Malignomkranke

Eigene Ergebnisse 35 Fälle, DOMOGALLA 21 Fälle

Schwefelausscheidung		AM	NW	HW
am Vortag	Eigene E.	635,9 $\pm$ 39,0	187	1273
	Domogalla	606,8	241,5	1344,0
Schwefelausscheidung		AM	NW	HW
am Belastungstag	Eigene E.	859,4 $\pm$ 50,3	186	1411
	Domogalla	798,0	324,6	1336
Schwefeldifferenz		AM	NW	HW
BT - VT	Eigene E.	223,5 $\pm$ 36,8	-118	672
	Domogalla	191,2	-153,3	507,1

bbb) Gesunde Vergleichspersonen

Eigene Ergebnisse: 4 Fälle, Domogalla 13 Fälle, Krampf 8 Fälle.

Schwefelausscheidung		AM	NW	HW
am Vortag	Eigene E.	759,8 $\pm$ 110,2	493	1091
	Domogalla	672,0	306,8	1082,7
	Krampf	654,3	463,0	1239,7
Schwefelausscheidung		AM	NW	HW
am Belastungstag	Eigene E.	1176,0 $\pm$ 74,0	988	1403
	Domogalla	1216,0	846,4	1529,0
	Krampf	1111,1	891,0	1652,4
Schwefeldifferenz		AM	NW	HW
BT - VT	Eigene E.	416,2 $\pm$ 42,5	312	505
	Domogalla	544,0	322,0	821,2
	Krampf	456,8	248,4	661,0

ccc) Kranke Vergleichspersonen

Eigene Ergebnisse: 13 Fälle Krampf: 10 Fälle

Schwefelausscheidung		AM	NW	HW
am Vortag	Eigene E.	619,2 $\pm$ 63,0	183	953
	Krampf	853,5	467,4	1223,3
Schwefelausscheidung		AM	NW	HW
am Belastungstag	Eigene E.	1045,1 $\pm$ 98,9	348	1732
	Krampf	1311,0	873,6	1650,6
Schwefeldifferenz		AM	NW	HW
BT - VT	Eigene E.	425,9 $\pm$ 61,6	155	913
	Krampf	457,5	83,7	778,2

bb) Urinwerte (in ccm)

aaa) Malignomkranke

Eigene Ergebnisse: 35 Fälle, Domogalla 21 Fälle

Urinausscheidung		AM	NW	HW
am Vortag	Eigene E.	943 $\pm$ 62,1	200	1925
	Domogalla	1043	300	2400
Urinausscheidung		AM	NW	HW
am Belastungstag	Eigene E.	954,8 $\pm$ 62,3	300	2060
	Domogalla	1030	200	2600
Urindifferenz		AM	NW	HW
BT - VT	Eigene E.	11,8 $\pm$ 53,4	-680	810
	Domogalla	-13	-1000	1100

bbb) Gesunde Vergleichspersonen

Eigene Ergebnisse: 4 Fälle, Domogalla: 13 Fälle, Krampf: 8 Fälle.

Urinausscheidung		AM	NW	HW
am Vortag	Eigene E.	1257,5 $\pm$ 66,2	1095	1455
	Domogalla	998	500	1900
	Krampf	719	450	1100
Urinausscheidung		AM	NW	HW
am Belastungstag	Eigene E.	1443,8 $\pm$ 155,7	1165	1970
	Domogalla	1192	550	1650
	Krampf	963	800	1200
Urindifferenz		AM	NW	HW
BT - VT	Eigene E.	186,3 $\pm$ 230,0	-120	875
	Domogalla	194	-690	850
	Krampf	244	50	350

ccc) Kranke Vergleichspersonen

Eigene Ergebnisse: 13 Fälle, Krampf: 10 Fälle

Urinausscheidung am Vortag		AM	NW	HW
	Eigene E.	1145,0 $\pm$ 109,5	425	1610
	Krampf	1165	600	1700
Urinausscheidung am Belastungstag		AM	NW	HW
	Eigene E.	1197,3 $\pm$ 92,4	710	1570
	Krampf	1395	800	2100
Urindifferenz BT - VT		AM	NW	HW
	Eigene E.	52,3 $\pm$ 59,0	-510	335
	Krampf	230	100	1050

V. DISKUSSION

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist die Bestätigung des Befundes von DOMOGALLA (29): Neoplasma Kranke scheiden nach Cystinbelastung weniger Schwefel aus als Vergleichspersonen.

Die Frage, welcher Umstand die Retention des Schwefels verursacht, und an welchem Ort sie sich vollzieht, bildet den Gegenstand der Diskussion. DOMOGALLA und LEY (30) erwägen folgende drei Möglichkeiten, die gleichzeitig zur Stoffgliederung dienen mögen: Störung der Cystinresorption im Darm, Avidität des Tumors für Cystin oder Schwefel, veränderte Verwertung des Cystins in Leber oder Niere.

1) Die Resorption des Cystins

Aus der Physiologie des Schwefelstoffwechsels ergibt sich zwangsläufig, daß das im Nahrungseiweiß enthaltene Cystin resorbiert werden muß. Da aber eine isolierte Gabe von reinem Cystin in verhältnismäßig großer Menge als unphysiologisch zu gelten hat, erscheint die Frage berechtigt, ob auch unter diesen Verhältnissen eine ausreichende Resorption zustande kommt.

Voraussetzung für die Resorption eines Stoffes ist, daß er in gelöster Form vorliegt. Auf Grund der schweren Wasserlöslichkeit des Cystins wäre es denkbar, daß diese Bedingung nicht erfüllt wird. Reine Überlegungen können zwar zu keiner endgültigen Antwort führen, aber doch Anregungen für die Beurteilung der Resorptionsverhältnisse geben. Die Menge des Cystins, die gelöst werden kann, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zunächst einmal bieten die Verdauungsflüssigkeiten bessere Lösungsmöglichkeiten als Wasser, da sie ja teils sauer (Magensaft), teils alkalisch (Darm- und Pankreassaft) reagieren und sowohl Säuren als auch Basen die Lösung von Cystin begünstigen. Ferner ist zu bedenken, daß kleine Elektrolytzusätze die Löslichkeit von Aminosäuren erhöhen, während

große sie herabsetzen. Auch Peptide und Aminosäuren beeinflussen sich gegenseitig. So steigt z.B. die Löslichkeit von Cystin in Gegenwart von Glykokoll stark an (151 a, S. 489 ff). Diese Bemerkung spricht also für eine schlechtere Resorption einer einzelnen Aminosäure, während die in den Verdauungssäften enthaltenen Salze wohl in einer Größenordnung liegen dürften, welche die Löslichkeit begünstigt.

Wieviel von einem Stoff gelöst wird, hängt natürlich nicht nur von der Löslichkeit ab, sondern auch von der Menge des Lösungsmittels. Für das im Rahmen der Sekretions- und Resorptionsprozesse umgewälzte Flüssigkeitsvolumen sind in der Literatur keine verwertbaren Angaben zu finden.

Sie würden auch nicht viel nützen, denn welche Menge Cystin mit einem gewissen Flüssigkeitsvolumen im Körper zu lösen ist, kann, abgesehen von den oben genannten Einflüssen, auch deswegen nicht berechnet werden, weil ja der gelöste Stoff nicht wie in vitro in der Lösung verbleibt, sondern resorbiert wird. Somit wird ein Gleichgewicht zwischen gelöstem und ungelöstem Stoff vermieden und die Lösung begünstigt. Immerhin sei erwähnt, daß salzsaure Aminosäuren, welche ja, sofern nicht eine Anazidität vorliegt, bei Aminosäurezufuhr im Magen entstehen, kräftige sekretionsanregende Wirkungen entfalten, wie das TAWAGA (184) auch speziell für Cystin nachgewiesen hat. Dieses verbessert somit also die Bedingungen für seine eigene Lösung.

Wird die Löslichkeit einer Aminosäure durch Vorhandensein einer anderen verbessert, so wird die Resorption dadurch verschlechtert, wohl deshalb, weil nun das für die Resorption erforderliche energieliefernde System, nicht der einen Aminosäure allein zur Verfügung steht (111, S. 181). All diese Angaben deuten darauf hin, daß bei Gesunden auch reines Cystin ohne weiteres resorbiert wird. Als Beweis dafür könnten die Ergebnisse von KRAMPF (101) und DOMOGALLA (29) sowie die eigenen angeführt werden, die nach Gabe von 2 g Cystin eine Mehrausscheidung von durchschnittlich 416 - 544 mg Schwefel im Urin aufweisen, die der mit dem Cystin zugeführten Schwefelmenge von 533,7 mg etwa entspricht.

Doch ist der Einwand durchaus berechtigt, der im Urin aufgefundenen zusätzlichen Schwefel könnte durch bakterielle Umsetzungen im Darm aus dem Cystin freigemacht und dann in Form von H_2S und nicht als Cystin resorbiert worden sein. Dessen beste Widerlegung scheint die therapeutische Wirksamkeit von peroralen Cystingaben bei Hungerkranken (154) zu sein.

Ob bei Neoplasma-kranken die Resorption beeinträchtigt ist, dafür kann man bei Betrachtung der genannten Faktoren lediglich zu Mutmaßungen kommen, etwa ob bei kachektischen und ausgetrockneten Patienten die Sekretion von Verdauungssäften so eingeschränkt sei, daß die Resorption darunter leidet.

In der Literatur scheinen die Resorptionsverhältnisse von Malignomkranken auffallend wenig bearbeitet. ARIEL (2) fand zwar bei 6 Patienten mit Magen-Darmkrebs nach Gabe von 25 g Glykokoll eine Verzögerung der Resorption. Dabei betont er, diese verlängerte Resorptionsdauer beruhe nicht allein auf der organischen Magen-Darmerkrankung (damit sind wohl die lokalen Veränderungen gemeint), denn bei je einem Patienten mit atrophischer Gastritis, multiplen Magengeschwüren und Boeckschem Sarkoid habe er normale Resorption beobachtet. Er nimmt daher an, die verlangsamte Resorption stehe in engem Zusammenhang mit der Anwesenheit des Krebses als solchem.

Für die Kotstickstoffausscheidung bei Magen-Darmkrebs berichtet ARIEL aber Werte, die von denen der Vergleichspersonen nicht abweichen. Daraus muß man schließen, daß die beobachtete Verzögerung die Vollständigkeit der Resorption nicht beeinflußt. Eine im Bereich der Norm liegende Kotstickstoffausscheidung bei Krebs wird nach einer Übersicht von FENNINGER und MIDER (39) auch von anderen Autoren bestätigt und dahingehend gedeutet, die Resorption bei Krebs sei nicht eingeschränkt.

Den Beweis dafür, daß die bei Neoplasma-kranken relativ niedrigere Schwefelausscheidung nach Cystinbelastung nicht auf einer Resorptionsstörung beruht, können die angeführten Daten zwar nicht ersparen. Er muß entweder durch Schwefelbestimmung in Urin und Kot oder durch parenterale Cystingabe erbracht werden. Sie machen es aber doch wahrscheinlich, daß keine Resorptionsstörung, sondern eine echte Schwefelretention vorliegt.

2) Avidität des Tumors zu Schwefel

Für die Annahme einer besonderen Avidität des Tumorgewebes zu Cystin oder Schwefel gibt es zwar mehrere Anhaltspunkte: Cystin als Eiweißbaustein, die Zusammenhänge der Sulhydrylgruppen mit den Wachstumsprozessen, ihre Bedeutung bei den fermentativen Vorgängen, die Beziehungen von Cystein-Cystin und Glutathion in ihrer Eigenschaft als Redoxsysteme und Wasserstoffdonatoren zu den gestörten Atmungsvorgängen des Tumorgewebes. Aber das vorliegende umfangreiche Untersuchungsmaterial bietet keinerlei Stütze für derartige Vermutungen. Das Maß, in welchem der Tumor Schwefel beansprucht und speichert, entspricht demjenigen rasch wachsender Gewebe, liegt also vollkommen im Rahmen des unter den gegebenen Umständen erhöhten Eiweißbedarfes. Von einer besonderen Avidität des Tumors zum Schwefel kann daher nicht gesprochen werden.

Im Grunde genommen ist es auch von vornherein sehr wenig wahrscheinlich, daß sich die beobachtete Retention des Schwefels im Tumor vollzieht. Bedenkt man nur die vielfachen Aufgaben des Cystins im Organismus und die im allgemeinen schlechte Gefäßversorgung von Neoplasmen, so muß man die Möglichkeit, daß das Blastom elektiv einen größeren Prozentsatz des zugeführten Schwefels an sich reißt, für sehr gering halten.

Aus diesem Blickwinkel heraus läßt sich vielleicht auch erklären, daß KOCH (99) s.S. 49) mit Cystein keine Stimulierung des Tumorstwachstums erreichte, weil es eben sofort für den Bedarf des Organismus beansprucht wurde und somit das neoplastische Gewebe gar nicht in nennenswerten Mengen und Konzentrationen erreichen konnte, während es dem Cysteamin, welches der Körper nicht verwerten kann (133), möglich war, seine stimulierende Wirkung zu entfalten. In Übereinstimmung damit stehen auch die Befunde, daß hohe Eiweißgaben das Tumorstwachstum nicht beeinflussen (s.S. 52).

3) Retention des Schwefels im Eiweiß

Als eine andere mögliche Ursache für die Schwefelretention nennen DOMOGALLA und LEY (30) eine veränderte Verwertung des Cystins in Leber und Niere. Damit ist jedoch nur der Weg des Cystins angedeutet, aber nicht der Ort, an den der gespeicherte Schwefel hingelangt. Da, wie gezeigt werden konnte, der herabgesetzte Schwefelgehalt des Serumeiweißes die einzige allgemein anerkannte Veränderung des Schwefelstoffwechsels bei Neoplasmaerkrankungen darstellt, liegt es nahe, den Ort der Schwefelretention dort zu suchen. Dies umsomehr als sich über das Bindeglied der Eiweißveränderungen ein Vergleich mit Eiweiß- und Cystinmangelzuständen anbietet.

KÜHNAU (104) stellte bei 12 Patienten mit Hungerödem im Gesamtplasmaeiweiß eine Verminderung des Cystins auf 2,29 %, des Methionins auf 1,54 % fest gegenüber Normwerten von 3,66 % bzw. 2,65 %. Gleichartige Veränderungen bei der Hungerkachexie beschreibt auch MÜTING (141). Als Ursache für die Serumeiweißveränderungen ist Cystinmangel sowohl durch Tierversuche als auch durch die therapeutische Wirkung von Cystingaben bei Menschen gesichert (121, 154).

BANSI und FUHRMANN (9) bestimmten bei 3 Patienten mit lipophiler Dystrophie vor und nach Gabe von 1 g l-Cystin die tägliche Gesamtschwefelausscheidung im Urin bei sonst konstanter Kost und fanden folgende

Werte:	Vor Cystingabe	0,92	1,48	1,24 g
	Nach Cystingabe	0,88	1,33	1,01 g

Es wurde also die gesamte mit dem Cystin zugeführte Schwefelmenge retiniert und darüber hinaus noch etwas Schwefel eingespart. Da Gabe von Cystin bei den genannten Zuständen die Werte des Serumeiweißes normalisiert, erscheint es müßig zu beweisen, daß es zu dessen Aufbau verwendet wird.

Ob Gleiches auch für die Verhältnisse bei Neoplasmen angenommen werden darf, erfordert einige Überlegungen:

Die Ursache der Serumeiweißveränderungen ist nicht eindeutig geklärt. Nach SCHNEIDER und BÜRGER (170) soll der bei Karzinomen auftretende Vitamin B₁ - Mangel unter anderem auch zu Hypoproteinämie führen. Im allgemeinen wird jedoch die Hypoalbuminämie als Folge einer Leberschädigung betrachtet (212). So fand z.B. ARIEL (2), daß bei 6 Patienten mit Karzinomen des Magen-Darmtrakts nach peroraler Glykokollgabe der Blutspiegel dieser Aminosäure trotz verzögerten Resorption im Vergleich zu 6 Kontrollfällen (2,9 mg Glykokollzunahme pro 100 ml) lang und anhaltend erhöht war (6,6 mg pro 100 ml). Dieses Verhalten wird auf die Unfähigkeit der Leber zurückgeführt, das Glykokoll in normalem Umfang zu verwerten. Bei unseren Cystinbelastungen könnte man dementsprechend als Folge eines erhöhten Blutspiegels eine gesteigerte Cystinausscheidung im Urin erwarten. Die Untersuchungen von STEGER (180) ergaben jedoch keinerlei derartige Veränderungen. Doch kann das nicht als Gegenargument benützt werden, da die Nierenschwelle für Cystin nicht bekannt ist. (Auf die hohe Cystinausscheidung bei Cystinurie kann man sich nämlich deshalb nicht berufen, weil gerade dabei eine erniedrigte Nierenschwelle angenommen wird.) (111, S. 214).

FENNINGER und MIDER (39) stellen an Hand einer Literaturübersicht fest, daß bei Krebs mit verschiedenen Funktionsproben tatsächlich in einem hohen Prozentsatz der Fälle gewisse Störungen der Lebertätigkeit nachgewiesen werden konnten; alle Untersuchungen krankten jedoch am Fehlen einer brauchbaren Definition des Begriffs Leberfunktionsstörung und einer entsprechenden Nachweismethode. Sie halten das vorliegende Beweismaterial nicht für ausreichend, um eindeutig darzulegen, daß die Hypoalbuminämie grundsätzlich auf dem Unvermögen der Leber beruht, Albumine zu bilden.

Will man für die Hypoalbuminämie ein Versagen der Leber verantwortlich machen, so bleibt der verminderte Schwefelgehalt des Albumins unerklärlich. Da Neoplasma-kranken nicht nur einen erniedrigten Schwefelgehalt des Serumeiweißes aufweisen, sondern vorausgesetzt daß keine Resorptionsstörung vorliegt, ebenso wie Cystinmangelkranke auch Schwefel retinieren, scheint es berechtigt, auch bei ihnen im Mangel an schwefelhaltigen Aminosäuren die Ursache der Veränderungen zu vermuten. Mit einem speziellen Mangel an Schwefel könnten die Ergebnisse von HARTMANN und SCHRÖDER (75) sowie von DEICHER und HARTMANN (25) gut vereinbart

werden, nach denen bei Neoplasmen die Aminosäurezusammensetzung der Albumine unverändert, die der α -Globuline aber an den Eiweißtyp der Albumine angenähert ist (die schwefelhaltigen Aminosäuren wurden nicht untersucht). Die Autoren halten daher die Bildung von α -Globulinen aus Albuminbruchstücken für möglich. Auch WUHRMANN (219, S. 315) hat den Eindruck, daß die Bildung der Globuline auf Kosten der Albumine vor sich geht. Vom Gesichtspunkt des Schwefelmangels aus könnte man sich den Mechanismus der Eiweißverschiebung dann so vorstellen: Mit dem Schwefel steht ein für den Aufbau des Eiweißmoleküls wesentliches Strukturelement nicht in ausreichender Menge zur Verfügung. Deshalb gelingt es nicht, die vorhandenen Aminosäuren in genügendem Umfang zu Eiweißkörpern von Albumincharakter zu synthetisieren und sie werden in größerem Maßstab zum Aufbau der schwefelärmeren Globuline verwendet.

Der von ARIEL (2) beobachtete erhöhte Glykokollspiegel würde sich ohne weiteres auch in diesem Sinne deuten lassen, da ja die Verwertbarkeit der Aminosäuren davon abhängt, daß sie in einem ausgewogenen Gemisch angeboten werden.

Die Leberschädigung müßte statt als Ursache der Serumeiweißverschiebung zusammen mit ihr als Folge des Mangels an schwefelhaltigen Aminosäuren betrachtet werden. Daß ein Unterangebot von S-Aminosäuren zu Leberschädigungen führt, ist ja bekannt (28; 83, 84, 85; 112; S. 138; 132).

Als wichtigste Frage erscheint nun, ob überhaupt und auf welche Weise bei Neoplasma-kranken ein Schwefelmangel zustandekommen kann.

Es fehlt nicht an Stimmen, welche eine Eiweißmangelsituation auch bei Neoplasien für möglich halten. So vermuten z.B. SCHRÖDER und CARSTENSEN (175), daß die Reduzierung der Serumalbumine durch den hohen Eiweißbedarf der Karzinome bedingt sei. Da die Hypalbuminämie aber schon bei lokalisierten Tumoren auftritt, deren Eiweißbedarf nicht so sehr ins Gewicht fallen kann, scheint diese Erklärung für sich allein wenig befriedigend. FENNINGER und MIDER (39) sprechen daher allgemeiner davon, daß die Stickstoffbausteine entweder für die Bildung anderer Eiweißstoffe oder zur Energiegewinnung gebraucht und auf diese Weise der Albuminsynthese entzogen werden könnten. Eiweißmangel aber erklärt nicht ohne weiteres das Zustandekommen eines Schwefeldefizits.

Nun weist jedoch LUCE (120) auf Grund von Literaturangaben darauf hin, daß im endogenen minimalen Eiweißumsatz, d.h. bei eiweißfreier Ernährung und ausreichender Kalorienzufuhr der Körper relativ zu seinem Eiweißbestand weit mehr an Schwefel als an Stickstoff verliert und daß im Zustand des Eiweißdefizites der S-Hunger des Gewebes relativ zum N-Hunger viel größer ist, als es dem Quotienten des Nahrungseiweißes entspricht. BANSI und FUHRMANN (9) fanden im Urin von Eiweißmangelkranken einen erniedrigten N/S-Quotienten, was auch dafür spricht, daß der Schwefelstoffwechsel noch stärker als der Stickstoffstoffwechsel angespannt ist. In gleichem Sinne sprechen die Ergebnisse von MILLER und WHIPPLE (132), die zeigen, daß der N/S - Quotient in der Leber eiweißverarmter Hunde beträchtlich erhöht ist. (Wird im Verhältnis zum Stickstoff mehr Schwefel ausgeschieden, so sinkt der N/S - Quotient im Urin ab, im Gewebe aber steigt er an. Wurden solchen Hunden 3 Tage lang Dosen von 1 - 1,5 g l-Cystin oder dl-Methionin verabreicht, so sank der N/S - Quotient der Leber wieder zur Norm ab. Auch bei Karzinomkranken wurde von FRIEDRICH und BAUER (46) eine Verminderung des N/S - Quotienten im Urin gefunden.

Die merkwürdige Tatsache, daß die Gesamtschwefelausscheidung der Neoplasma-kranken im Bereich der Norm liegt, obwohl ein Mangel an Schwefel vorzuliegen scheint, kann auf Grund der geschilderten Verhältnisse leicht verstanden werden.

Diese lassen auch erkennen, daß ein Schwefeldefizit immer dann entstehen muß, wenn Körpereiwweiß vermehrt abgebaut wird, sei es zur Deckung des endogenen Umsatzes bei zu geringer Eiweißzufuhr, sei es zur Energiegewinnung bei kalorisch unzureichender Ernährung. Das ist aber bei Neoplasien vielfach der Fall:

Daß bei Neoplasma-kranken die Nahrungszufuhr häufig unter dem Minimum liegt, ist allgemein bekannt. Dazu kommen häufig Steigerungen des Stickstoff- und Energieumsatzes, deren Ursachen nicht geklärt sind. So beobachtete schon Friedrich MÜLLER (138) negative Eiweißbilanzen bei Karzinomkranken. In zwei von sieben untersuchten Fällen entsprach der Eiweißverlust dem von gesunden Individuen mit ähnlich unzureichender Kost. In allen anderen Fällen war der Eiweißverbrauch jedoch erheblich größer als bei gesunden Menschen unter gleichen Verhältnissen, und auch bei

reichlicher Nahrungszufuhr gelang es nicht, Stickstoffgleichgewicht zu erreichen (vielleicht eben deswegen, weil der Schwefelbedarf größer war, als es dem N/S-Quotienten der Nahrung entsprach ?).

Erhöhungen des Grundumsatzes meist mäßigen Grades, aber auch bis über 40 % neben normalen Werten fanden HEINDL und TRAUNER (77). Auch aus einer Literaturübersicht bei FENNINGER und MIDER (39) geht hervor, daß bei einer Anzahl von Krebspatienten und bei Tieren mit verschiedenen Tumoren der Energiestoffwechsel während bestimmter Perioden des malignen Wachstums gesteigert ist. Ferner erscheint es möglich, daß sich der Grundumsatz von Krebskranken nicht verringert, wenn die Nahrungszufuhr absinkt, wie das bei gesunden Personen der Fall ist.

Es gibt also genügend Anhaltspunkte dafür, daß bei Neoplasma-kranken Schwefelmangel auftreten kann. Daher scheint es berechtigt, die bei blastomatösen Erkrankungen in der Literatur beschriebene Verminderung des Schwefelgehaltes im Serumeiweiß und die selbst beobachtete Schwefelretention nach Cystingabe als Ausdruck einer Schwefelverarmung des Organismus zu betrachten.

Freilich ist eine weitere Klärung erforderlich. Vordringlich erscheint zunächst der Beweis, daß wirklich eine echte Schwefelretention und keine Resorptionsstörung vorliegt. Ferner wäre z.B. das Verhalten der Serumeiweißkörper nach Cystingaben zu verfolgen, zu suchen, ob der Schwefelmangel das gesamte Körpereiweiß betrifft, zu ermitteln, wie sich Stickstoffausscheidung und Schwefelausscheidung zueinander verhalten.

All das entbehrt nicht der praktischen Bedeutung. Während DOMOGALLA und LEY (30) mit Blick auf eine besondere Avidität des Tumors die Verabreichung einer aminosäure- und schwefelfreien Kost an Malignomkranke als mögliche therapeutische Konsequenz zur Diskussion stellen, müßte auf Grund der vorliegenden Arbeit eine eiweißreiche Kost und obendrein zusätzliche Gabe schwefelhaltiger Aminosäuren gefordert werden. Das scheint durchaus verantwortbar. Auf Grund der Literaturangaben muß der Versuch, die Lebensdauer von Neoplasma-kranken durch Besserung des Allgemeinzustandes zu verlängern, trotz vieler Unsicherheiten aussichtsreicher gelten als der umgekehrte Weg, der über eine Aushungerung des Kranken zu einer Hemmung des Tumorstwachstums führen soll.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde die tägliche Gesamtschwefelausscheidung im Urin vor und nach peroraler Gabe von 2 g Cystin = 533,7 mg Schwefel.
2. Die Untersuchungen wurden an 35 Malignomkranken und 17 Vergleichspersonen durchgeführt.
3. Bei großen individuellen Schwankungen schieden die Malignomkranken am Tag vor der Cystingabe durchschnittlich 635,9 mg, am Tag danach 859,4 mg Schwefel aus. Mehrausscheidung nach Cystin 223,5 mg.
4. Die Vergleichspersonen schieden bei ebenfalls großen individuellen Schwankungen vorher 652,3 mg, nachher 1075,9 mg Schwefel aus. Mehrausscheidung nach Cystin 423,6 mg.
5. Die zwischen Malignomkranken und Vergleichspersonen bestehende Differenz der Mehrausscheidung von 200,1 mg Schwefel ist statistisch gesichert.
6. Die einzige in der Literatur aufzufindende gesicherte Veränderung des Schwefelstoffwechsels bei Malignomkranken besteht in vermindertem Schwefelgehalt des Serumeiweißes.
7. Mögliche Gründe dafür, daß Malignomkranke nach Cystingabe gegenüber den Vergleichspersonen 200,1 mg weniger Schwefel ausscheiden, werden mit Hilfe von Literaturangaben diskutiert.
8. Verminderte Cystinresorption im Darm scheint möglich, aber nicht wahrscheinlich.
9. Die Annahme einer besonderen Avidität von Tumoren zu Cystin oder Schwefel wird abgelehnt.
10. Ein Schwefelmangel des Organismus wird als sehr wahrscheinlich betrachtet. Gründe für sein Zustandekommen und seine Auswirkung auf die Serumeiweißbildung werden erörtert.

11. Mögliche Konsequenzen für die Ernährung von Malignomkranken werden aufgezeigt.

Herrn Professor Dr. Dr. Gustav BODECHTEL sei an dieser Stelle für die freundliche Annahme der Arbeit gedankt. Besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Hans LEY für die Überlassung des Themas, für sein reges Interesse am Fortgang der Arbeit und für die Schaffung der laboratoriumsmäßigen Voraussetzungen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Allison, J.B., R.W. Wannemacher jr., R. Hilf, J.F. Migliarese and M.L. Crossley: Dietary Protein and Tumor-host Relationship in the Rat.
J. Nutrit. (Philadelphia) 54, 593 - 600 (1954)
zit. n. Ber. Biol. (Berlin) 177 (1954)
- 2 Ariel, Irving M.: The Nature of postoperative Hypoproteinemia in Patients with Gastrointestinal Cancer
Surg. Gyn. Obstetr. (Chicago) 88, 185 - 195 (1949)
- 3 Artelt Walter, Edith Heischkel, Carl Wehmer:
Periodica medica, 4. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme, 1952
- 4 Arzneiverordnungen, herausgegeben von W. Koll und H.U. Kaller
Stuttgart, S. Hirzel Verlag, 1952
- 5 Babson, Arthur L. and Theodore Winnick:
Protein Transfer in Tumor-bearing Rats
Cancer Res., 14, 606 - 611 (1954)
- 6 Babson, Arthur L.: Some Host-Tumor Relationships with Respect to Nitrogen
Cancer Res. 14, 89 - 93, (1954)
- 7 Badinand, A., J. Coudert, A. Gaté et M. Cajfinger:
Bull. Soc. chim. biol. (Paris) 37, 619 - 622 (1955) zit. n. Ber. Biol. (Berlin) 179, 177 (1956)
- 8 Balint Peter und Marianne Balint:
Über die chemische Zusammensetzung der menschlichen Bluteiweißkörper
Biochem. Zschr. (Berlin) 305, 310-322 (1940)

- 9 Bansi, Hans Wilhelm und Gerhard Fuhrmann:
Der Eiweißstoffwechsel bei Mangelernährung
und im Wiederaufbau. II. Mitteilung: Das
Verhalten des Schwefels im Eiweißumsatz
Klin. Wschr. (Berlin) 26, 358-365 (1948)
- 10 Barger, George and Frederick Philip Coyne:
The Amino-Acid Methionine; Constitution
and Synthesis.
Biochem. J. (Cambridge) 22, 1417-1425 (1928)
- 11 Bella, S. Di:
Free Amino Acids in Jensen Sarcoma of Rats
studied by Chromatography
Ark. Kemi (Stockh.) 5, 89 (1952) zit. n. 73
S. 169
- 12 Bersin, Theodor:
in Handbuch der Enzymologie. Band I,
S. 156 Leipzig, Akademische Verlagsgesell-
schaft, 1940
- 13 Blix, Gunnar:
Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Lipoidstoffe
des Gehirns. Über Cerebronschwefelsäure.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem.
(Berlin) 219, 82 - 98 (1933)
- 14 Bloch, H.S., Hitchcock, C.R. and Kremen, A.J.:
The Distribution of S³⁵ from Labeled DL-
Methionine in Mice Bearing Carcinoma of
the Breast, Neoplasms of the Hematopoietic
System, or Liver Abscesses
Cancer Res. (Chicago) 11, 313-317 (1951)
- 15 Boström, H.:
Acta path. microbiol. Scand. 35, 1 (1954)
- 16 Boyland Eric and Elinor Huntsman Mawson:
Changes in the Livers of Mice after Admi-
nistration of 3, 4, 5, 6-Dibenzcarbazole
Biochem. J. (London) 32, 1460-1466 (1938)

- 26 Dirr, K.: Quantitatives Arbeiten in der Klinik, 2. Aufl.
München, Müller und Steinicke, 1946
- 27 Dittmar, C.: in Hoppe-Seyler/Thierfelder Handbuch der
physiologisch- und pathologisch-chemischen
Analyse 10. Auflage, 5. Band, S. 683 ff.
Springer, Berlin, 1953
- 28 Dobberstein Johannes und Andreas Hock:
Über den biologischen Ergänzungswert ver-
schiedener Nahrungsproteine. V. Mitteilung.
Pathologisch-anatomische Befunde bei
cystinarm ernährten Ratten.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem.
(Berlin) 280, 21 - 27 (1944)
- 29 Domogalla Hedwig: Vergleichende Untersuchungen der Gesamt-
schwefelausscheidung im Harn nach peroralen
Cystingaben bei Gesunden und Neoplasma-
Kranken.
Med. Diss. München 1951
- 30 Domogalla, H. und H. Ley:
Untersuchungen zur Frage des Schwefelstoff-
wechsels bei Malignomkranken
Zschr. klin. Med. 152, 240-243 (1953)
- 31 Dunn, M.S., E.R. Feaver and E.A. Murphy:
The Amino Acid Composition of a Fibro-
sarcoma and its Normal Homologous Tissue
in the Rat
Cancer Res. (Chicago) 9, 306 (1949) zit. n. 27
und 73 S. 170
- 32 Du Vigneaud, V.: A Trail of Research in Sulfur Chemistry and
Metabolism.
Cornell University Press, Ithaka, N.Y. 1952
zit. nach 34 S. 382

- 33 Du Vigneaud, V., G.L. Kilmer, J.R. Rachele and M. Cohn:
J.biol.Chem. (Baltimore) 155, 645 (1944)
zit. nach 78 S. 353
- 34 Edlbacher Siegfried und Franz Leuthardt:
Lehrbuch der physiologischen Chemie, 11. Auflage
Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1954
- 35 Eichholtz, Fritz:
Lehrbuch der Pharmakologie, 8. Auflage
Springer Verlag, Berlin, 1955
- 36 Embden, Gustav:
Über den Nachweis von Cystin und Cystein unter
den Spaltungsprodukten der Eiweißkörper
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem.
(Straßburg) 32, 94 - 103 (1901)
- 37 Emmrich Rolf und Eva Götz:
Über das Vorkommen freier Aminosäuren in
malignen Tumoren und den zugehörigen Organen.
Zschr.inn.Med. (Leipzig) 10, 1046-1049 (1955)
- 38 Esser, H., Heinzler, F. und Wild, H.:
Serumeiweißwerte beim Carcinom
Klin.Wschr. 31, 321-323 (1953)
- 39 Fenninger Leonard D. and G. Burroughs Mider:
in Advances in Cancer Research edited by
Jesse P. Greenstein and Alexander Haddow
2, 229 - 253 (1954), New York: Academic
Press, Inc. 1954
- 40 Flurin H. et de Fossey, A. Mathieu:
Le soufre hépatique et la sulfoconjugaison.
Nutrition (Paris) 7, 211 - 224 (1937)
zit.n.Ber.Biol. (Berlin) 105, 221 f. (1938)
- 41 Folin, Otto:
Laws Governing the Chemical Composition
of Urine
Amer.J.Physiol. (Boston) 13, 66 - 115 (1905)

- 42 Folin, Otto: A Theory of Protein Metabolism
Amer. J. Physiol. (Boston) 13, 117-138
(1905)
- 43 Franks, W.R., M.M. Shaw and W.H. Dickson:
Effect of Radiation, Lactate, and Iodoacetic
Acid on Tumors
Amer. J. Cancer (Lancaster) 22, 601-605
(1934)
- 44 Friedmann, E.: Über die Konstitution des Eiweißcystins
Hofmeisters Beitr. (Braunschweig) 2, 433 f,
1902
- 45 Friedmann, E.: Über die Konstitution des Cystins
Hofmeisters Beitr. (Braunschweig) 3, 1-46
(1903)
- 46 Friedrich, Alfred und Emil Bauer:
Über den Neutralschwefelgehalt in normalen
und pathologischen Harnen
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 242,
261 - 270 (1936)
- 47 Fromageot, Claude: Oxidation of Organic Sulfur in Animals ,
in Advances in Enzymology 7, 369 - 407
(1947)
Edited by F.F. Nord, Interscience Publishers
Inc. New York
- 48 Fujiwara, T., W. Nakahara and S. Kishi:
Gann, Tokyo 32, 107 (1938)
zit. n. 81 S. 59 und 27 S. 700
- 49 Galewsky, Eugen: in Handbuch der Haut- und Geschlechtskrank-
heiten 13. Band, 1. Teil, S. 221 Verlag
Julius Springer, Berlin 1932
- 50 Ghosh, D., and H.A. Lardy:
Inhibition of the Pasteur Effect in Yeast by
Tumor Extracts and Differences in Lability of
Sulfur in Normal and Tumor Tissues
Cancer. Res. (Chicago) 12, 232-237 (1952)

- 51 Glatzel Hans: in Handbuch der inneren Medizin, Band 6,
Teil 2 Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg
1954
- 52 Graffi, A. und U. Heine:
Zur Frage des Antagonismus zwischen kanzero-
genen Kohlenwasserstoffen und Sulfhydrylgruppen
Archiv für Geschwulstforschung (Dresden und
Leipzig) 6, 83 - 88 (1953)
- 53 Grassmann, W., H. Dyckerhoff und H. Eibeler:
Über die enzymatische Spaltung des Glutathions
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. (Berlin)
189, 112-120 (1930)
- 54 Green, John W., Earl P. Benditt and Eleanor M. Humphreys:
The Effect of Protein Depletion on the Host
Response to Transplantable Rat Tumor Walker 256
Cancer Res. (Chicago) 10, 769 - 74 (1950)
- 55 Greenless Janet and G. A. Le Page:
Protein Turnover in a Study of Host-Tumor Re-
lationships
Cancer Res. (Chicago) 15, 256-262 (1955)
- 56 Greenstein, J.P.: J.Nat. Cancer Inst. (Wash.) 3, 61 (1942)
zit. n. 27 S. 700
- 57 Greenstein, J.P. and F.M. Leuthardt:
Cystine and Cysteine in the Water-extractable
Proteins of Rat and Rabbit Tissues
J.biol.Chem. (Baltimore) 156, 349 (1944)
zit.n. 73 S. 169
- 58 Greenstein, J.P. and F.M. Leuthardt:
S-Distribution in Extracts of Normal and Neo-
plastic Tissues
J.Nat.Cancer Inst. (Wash.) 5, 111 (1944)
zit.n. 73 S. 169

- 59 Greve, Adolf: Fünfstellige logarithmische und trigonometrische Tafeln. 34. Auflage
Verlag von Carl Meyer, Hannover 1933
- 60 Grosse-Brockhoff, F.: Pathologische Physiologie
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1950
- 61 Gutmann, Helmut R., Dorothy Filbin and John H. Peters:
The Action of 2-Acetylaminofluorene on Growth and Liver Composition of Rats on Low and Adequate Dietary Sulfur.
Cancer Res. (Chicago) 16, 240-245 (1956)
- 62 Haggard, Howard W.: The Toxicology of Hydrogen Sulphide
J.Industr.Hyg. (Boston) 7, 113-121 (1925)
- 63 Hall, B. Vincent: Growth of Tumor Fragments X-Radiated in Vitro Following Pretreatment with Cysteine
Cancer Res. (Chicago) 12, 787-792 (1952)
- 64 Hammett, Frederick S.: Studies in the Biology of Metals
IV. The Influence of Lead on Mitosis and Cell Size in the Growing Root
Protoplasma (Leipzig) 5, 535-542 (1929)
- 65 Hammett, Frederick S.: VI. The Nature of the Lead Compound in the Growing Root
Protoplasma (Leipzig) 5, 547-561 (1929)
- 66 Hammett, Frederick S.: The Natural Chemical Equilibrium Regulative of Growth by Increase in Cell Number
Protoplasma (Leipzig) 11, 382-411 (1930)
- 67 Hammett, Frederick S.: The Proliferative Reaction of the Skin to Sulfhydryl and its Biological Significance
Protoplasma (Leipzig) 13, 331-347 (1931)
- 68 Hammett, Frederick S.: Growth Retardation by the partially Oxidized Sulfhydryl of Cysteine
Science (New York) 77, 190-191 (1933)

- 69 Hammett, Frederick S. and Dorothy Wall Hammett:
The Growth Reaction of Embryonic Marine Forms
to Sulfhydryl and Sulfoxide
Protoplasma (Leipzig) 15, 59-69 (1932)
- 70 Hammett, Frederick S. and Dorothy Wall Hammett:
Influence of Sulfhydryl and Sulfoxide on Aberrant
Disorganized Growths in the regenerating Chela
of the Hermit Crab
Amer. J. Physiol. (Baltimore) 101, 49 (1932)
- 71 Hammett, Frederick S. and Elisabeth S. Justice:
V. The Selective Fixation of Lead by Root
Nuclei in Mitosis
Protoplasma (Leipzig) 5, 543-546, (1929)
- 72 Hammett, Frederick S. and Dorothy Wall Smith:
The Influence of Sulfhydryl and Sulfoxide
on Gross Regeneration in the Hermit Crab
(Pagurus Longicarpus)
Protoplasma (Leipzig) 13, 261-267 (1931)
- 73 Handbuch der allgemeinen Pathologie
Herausgegeben von Franz Büchner
Band 6, Teil 3 "Geschwülste"
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg
1956
- 74 Harrington, Charles Robert and Thomas Hobson Mead:
Synthesis of Glutathione
Biochem. J. (Cambridge) 29, 1602-1611 (1935)
- 75 Hartmann, Fritz und Wilfried Schröder:
Die Aminosäurezusammensetzung der Serum-
weißkörper bei Gesunden und Kranken. I. Mit-
teilung . Der Aufbau des Serumalbumins bei
Gesunden und Kranken mit Leberschäden, Nephro-
sen, Plasmozytom und malignen Tumoren
Dtsch. Arch. klin. Med. (München) 202, 228-239
(1955)

- 76 Hauschild, Fritz : Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie S. 380 - 394, Pharmakologie des Schwefels VEB Georg Thieme, Leipzig 1956
- 77 Heindl, Adalbert und Richard Trauner:
Der Grundumsatz von Karzinomkranken
Mitt.Grenzgeb. Med.Chir. (Jena) 40,
416-432 (1927)
- 78 Hevesy, George: Radioactive Indicators
Interscience Publishers, Inc., New York,
1948
- 79 Hilf, Russell: Some Effects of Sulfur Amino Acids upon
Tumor-Host Relationship in the Rat
Cancer Res. (Chicago) 16, 1 753-755 (1956)
- 80 Hill, Charles H. and Henry W. Garren:
The Influence of Choline on the Transplantation of a Lymphoid Tumor (RPL - 12) into Chicks
Cancer Res. (Chicago) 16, 1019-1022 (1956)
- 81 Hinsberg, K. : Das Geschwulstproblem in Chemie und Physiologie
Dresden und Leipzig, 1942
- 82 Hinsberg, K. : in Hoppe-Seyler/Thierfelder Handbuch der
physiologisch- und pathologisch-chemischen
Analyse 10. Auflage, 5. Band, S. 16
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953
- 83 Hock, Andreas und Hermann Fink:
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 278,
136 (1943)
- 84 Hock, Andreas und Hermann Fink:
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 279,
187 (1943)

- 85 Hock, Andreas und Hermann Fink:
Zschr. für Naturforschung (Wiesbaden) 2 b,
203-213 (1947)
- 86 Hofmann, D.: Phasenkontrastuntersuchungen über die Strahlenwirkung und Strahlenschutzwirkung im Tumoraszites der Maus
Strahlentherapie (München und Berlin) 95,
209 (1954)
- 87 Hofmann, D., R.K. Kepp, G. Oehlert und H.W. Vasterling:
Über die Wirkungsmechanismen des Cysteins bei seiner Anwendung im aktiven Strahlenschutz
Strahlentherapie (München und Berlin) 96, 1
(1955)
- 88 Hollemann, A.F.: Lehrbuch der Chemie, 1. Teil Anorganische Chemie von Egon Wiberg, 28. und 29. Aufl.
Walter de Gruyter & Co, Berlin 1951
- 89 Hopkins, F.G.: On an Autooxidizable Constituent of the Cell
Biochem.J. (London) 15, 286-305 (1921)
zit. n. 63
- 90 Hopkins, F. Gowland: A Lecture on an Oxidative Mechanism in the Living Cell
Lancet (London) 1, 1251-1254 (1923)
- 91 Horn, M.H., D.B. Jones and S.J. Ringel:
J. Biol.Chem. (Baltimore) 138, 141 (1941)
zit. n. 171
- 92 Hosemann, Hans: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1949
- 93 Iki, H.: Free Cysteine and Reduced Glutathione in Liver Tissue
Gann (Tokyo) 33, 216 (1939) zit. nach Hans von Euler und B. Skarzynski, Biochemie der Tumoren, Seite 43. Enke Verlag, Stuttgart, 1942

- 94 Kahn und Postmontier: J. Laborat. Clin. Med. (S. Louis) 10, 137 (1925) zit. n. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, 6. Band, 1. Hälfte, S. 248, Herausgegeben von A. Bethe, G. v. Bergmann, G. Embden und A. Ellinger bei Julius Springer, Berlin 1928
- 95 Kinoshita, R.: J. Jap. Gastroenterol. Ass. 87, 513 (1938) zit. n. 27 S. 700
- 96 Kinugawa, Kozo: Mitt. med. Akad. Kioto 7, 527-536, deutsche Zusammenfassung 727-728, (1933) zit. n. Referat in Zschr. Krebsforsch. (Berlin) 39, 100 (1933): Über den gebundenen Blutzucker und das Glutathion bei experimentellem Kaninchensarkom.
- 97 Koch, Julius: Über die Bedeutung des Schwefels im Stoffwechsel Pharmazie (Berlin) 4, 373-376 (1949)
- 98 Koch, R.: Die Bedeutung der Sulfhydrylverbindungen in der Radiologie Arzneimittelforschung (Aulendorf) 5, 271 (1955)
- 99 Koch, R.: Die Wachstumsbeeinflussung des Tumorsarkoms der Maus durch Cysteamin, Cystamin und Cystein Arzneimittelforschung (Aulendorf) 5, 625-626 (1955)
- 100 Kosyakov, K. S.: The Sulphur Content of the Hair in Malignant Tumour Patients. Bull. Biol. et Méd, expér. URSS 7, 407-410 (1939) zit. n. Referat in Zschr. Krebsforsch. (Berlin) 50, 57 f (1940)

- 101 Krampf, Konrad: Vergleichende Untersuchungen der Gesamtschwefelausscheidung im Harn nach peroralen Cystingaben bei Gesunden und Leberkranken
Med. Diss. München 1955
- 102 Kremen, A.J., S.W. Hunter, G.E. Moore and C.R. Hitchcock: Distribution of Tracer Doses of Methionine Tagged with Radio-Sulfur in Normal and Neoplastic-Tissue
Cancer Res. (Chicago) 9, 174-176 (1949)
zit. n. 220
- 103 Kröner, W. und H. Wegner: Über die Geruchs- und Geschmacksstoffe der Kartoffel
Naturwissenschaften (Berlin) 30, 586 f (1942)
- 104 Kühnau, J.: Eiweissmangel als Ernährungsproblem
Ärztl. Wschr. (Berlin) 1, 161-166 (1946)
- 105 Kuhn, Richard und Pierre Desnuelle: Über die Aminosäuren des gelben Fermentes
Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (Berlin) 70, 1907-1926 (1937)
- 106 Kuhn, Richard, Nils Andreas Sörensen und Leonhard Birkofer: Über die Eisenproteide der Milz, der Bauplan des Ferritins
Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (Berlin) 73, 823-837 (1940)
- 107 Landois-Rosemann: Physiologie des Menschen, 27. Auflage
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1955
- 108 Lang, Konrad: Die Rhodanbildung im Tierkörper
Biochem. Zschr. (Berlin) 259, 243 (1933)
- 109 Lang, Konrad: Eine Methode zur Bestimmung des Rhodans in biologischem Material
Biochem. Zschr. (Berlin) 262, 14 (1933)

- 110 Lang, K.: in Hoppe-Seyler/Thierfelder Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse 10. Auflage, 3. Band, 1. Bandteil Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955
- 111 Lang, Konrad: Der intermediäre Stoffwechsel Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952
- 112 Lang, Konrad, und Otto F. Ranke: Stoffwechsel und Ernährung Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1950
- 113 Larizza, P.: Fisiol. e med. (Roma) 6, 203 (1935)
zit. n. 82 S. 16
- 114 Lehnartz, Emil: Lehrbuch der chemischen Physiologie, 6. Aufl. Springer, Berlin, 1943
- 115 Le Page, G.A., V.R. Potter, H. Busch, C. Heidelberger and R.B. Hurlbert: Growth of Carcinoma Implants in Fed and Fasted Rats.
Cancer Res. (Chicago) 12, 153-157 (1952)
- 116 Leuthardt, Florence M. and Jesse P. Greenstein: The Degradation of Cystine Peptides by Tissues. Science (New York) 101, 19-21 (1945)
- 117 Lindenschmidt, Th. Otto: Chirurgisch wichtige Fortschritte auf dem Gebiete des Eiweiss- und Lipoidstoffwechsels Chirurg (Berlin) 23, 501-505 (1952)
- 118 Lohmann, K. und Ph. Schuster: Über die Co-Carboxylase Naturwissenschaften (Berlin) 25, 26-27 (1937)
- 119 Lohmann, K. und Ph. Schuster: Biochem. Zschr. (Berlin) 294, 183 (1937)
- 120 Luce Ferdinand: Über die Schwefelbilanz bei eiweissarmer Kost Zschr. Hyg. (Berlin) 128, 188-210 (1948)

- 121 Luckner, Herbert: Über das Ernährungsödem und seine Entstehung
Zschr. exper. Med. (Berlin) 103, 563-585
(1938)
- 122 Lux, Hermann: Praktikum der quantitativen anorganischen
Analyse
Verlag J.F. Bergmann, München 1949
- 123 Lynen, Feodor und Karl Decker:
Das Coenzym A und seine biologischen Funk-
tionen. Ergebnisse der Physiologie, biologi-
schen Chemie und experimentellen Pharma-
kologie (Berlin) 49, 327-424 (1957)
- 124 Lynen, F. und Ernestine Reichert:
Zur chemischen Struktur der aktivierten
Essigsäure
Angewandte Chemie (Weinheim/Bergstr.)
63, 47-48 (1951)
- 125 Masters, Margery: The Determination of Sulphur in Biological
Material
Biochem. J. (London) 33, 1313-1324 (1939)
zit.n. Referat in Kongr. zbl.inn. Med. 115,
229 (1943)
- 126 Maximowitsch, B: Akus. i. Ginek 10, 1229-1235 (1936) (Russisch)
zit.n. Referat: "Die biologische Rolle und In-
halt des Glutathions in malignen Uterusge-
schwülsten" in Ber. Biol. (Berlin) 99, 565 f
(1937)
- 127 Meyer-Heck, Paul: Polarographische Krebsreaktionen und die
Messung der Sulfhydrylaktivität von Seren
gegenüber Methylglyoxalase VII. Mitteilung
Zschr. Krebsforsch. (Berlin) 49, 560 (1939)
- 128 Mider, G. Burroughs: Some Aspects of Nitrogen and Energy Meta-
bolism in Cancerous Subjects: A Review
Cancer Res. (Chicago) 11, 821 (1951)

- 129 Mider, G.B., Alling, E.L. and J.J. Morton:
Cancer (Philadelphia) 3, 56-65 (1950)
zit. n. 212
- 130 Mider, G.B., H. Tesluk and J.J. Morton:
Effects of Walker Carcinoma 256 on Food
Intake, Body Weight, and Nitrogen Meta-
bolism of Growing Rats.
Acta de l' Union Internationale contre le
Cancer 6, 409-420 (1948) zit. n. 220
- 131 Miller, Bernard J. and Lowell Erf:
The Serum Proteins and Lipoproteins in
Patients with Carcinoma and Subjects Free
of Recurrence
Surg.Gyn. Obstetr. (Chicago) 102, 487-491
(1956)
- 132 Miller, L.L. and G.H. Whipple:
Liver Injury, Liver Protection and Sulfur
Metabolism
J.exper.Med. (Baltimore) 76, 421-435
(1942)
- 133 Mitchell, H.H.:
The Substitution of Dithioethylamine
(Cystine Amine) for Cystine in the Diet of
the White Rat
J.biol.Chem. (Baltimore) 111, 699-705
(1935)
- 134 Mörner, K.A.H.:
Cystin, ein Spaltungsprodukt der Hornsub-
stanz
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem.
(Strassburg) 28, 595-615 (1899)
- 135 Mörner, K.A.H.:
Zur Kenntniss der Bindung des Schefels in
den Proteinstoffen.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem.
(Strassburg) 34, 207-338 (1901 - 1902)

- 136 Morávek, Vladimír: Biochemie des Rous-Sarkoms der Hühner,
8. Schwefel,Zschr. Krebsforsch. (Berlin) 37,
299-304 (1932)
- 137 Morgulis Sergius and David E. Green:
Effect of Sulfhydryl Compounds on Regenera-
tion in Podarke Obscura
Protoplasma (Leipzig) 14, 161-169 (1932)
- 138 Müller Friedrich: Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken
Zschr. klin. Med. (Berlin) 16, 496-549
(1889)
- 139 Mueller, J. Howard: A New Sulphur-Containing Amino Acid
Isolated from Casein
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. (New York) 19,
161-163 (1921/22)
- 140 Mueller, J. Howard: A New Sulfur -Containing Amino Acid
Isolated from the Hydrolytic Products of
Protein
J.biol.Chem. (Baltimore) 56, 157-169 (1923)
- 141 Müting, Dieter: Die quantitative Aminosäurezusammenset-
zung des menschlichen Serumeiweisses bei
Inanitionszuständen. Methionin, Tyrosin,
Histidin, Phenylalanin, Leucin und Lysin
Zschr. inn. Med. (Leipzig) 4, 303 (1949)
- 142 Müting, Dieter: Methioninstudien, I. Mitteilung: Der Me-
thioninspiegel im menschlichen Serumei-
weiss Gesunder und Kranker und seine klini-
sche Bedeutung
Zschr. klin. Med. (Berlin) 147, 478-492
(1951)
- 143 Müting, Dieter: Der Aminosäuregehalt des menschlichen
Urins
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 297,
61 - 67 (1954)

- 144 Müting, Dieter: Über den Aminosäureaufbau der Eiweisskörper Gesunder und Kranker
Zschr. inn. Med. (Leipzig) 9, 638-641 (1954)
- 145 Müting, Dieter: Der Aminosäurehaushalt beim Plasmocytom
Klin. Wschr. (Berlin) 34, 231-236 (1956)
- 146 Müting, Dieter und Heinz Langhof: Über die Aminosäurezusammensetzung gesunder und kranker menschlicher Haut
Klin. Wschr. (Berlin) 31, 618 f (1953)
- 147 Nakahara, W., S. Kishi and T. Fujiwara: Comparison of Chemical Composition of Hepatoma and Normal Liver Tissues.
I. Water, Ash, Nitrogen, Phosphorus and Sulphur Content
Gann (Tokyo) 30, 499 (1936) zit. n. 73 S. 158
- 148 Neuberger, Carl: Über Cystein I
Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 35, 3161-3164 (1902)
- 149 Nöcker, J.: Die klinische Bedeutung der Schwefelfractionen im Urin
Dtsch. Arch. klin. Med. (München) 202, 527-539 (1955)
- 150 Oehlert, G.: Experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Strahlenschutzsubstanzen in der lebenden Zelle
Strahlentherapie (München und Berlin) 97, 68-70 (1955)
- 151 Physiologische Chemie, herausgegeben von B. Flaschenträger und E. Lehnartz
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg

- 151 a Band 1, Die Stoffe (1951)
- 151 b Band 2, Der Stoffwechsel, 1. Teil Bandteil a (1954)
- 152 Pilsum, J.F. van and C.P. Berg:
The Comparative Availabilities of Mixtures of the l and dl Modifications of the Essential Amino Acids for Growth in the Rat
J. Biol. Chem. (Baltimore) 183, 279-290 (1950) zit. n. 220
- 153 Purr, Arnulf und Mary Russel:
Die Aktivierungsfähigkeit des Papains angewendet auf eine Bestimmungsmethode physiologisch aktiver Stoffe im Blut
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 228, 198-206 (1934)
- 154 Ratschow, M.:
Zur Ödemkrankheit und ihrer Beeinflussbarkeit durch Cystin
Dtsch. Gesd. wes. (Berlin) 1, 361-365 (1946)
- 155 Rausch, Franz:
Ernährungsversuche mit Aminosäuregemischen am Menschen
Dtsch. Arch. klin. Med. (München) 193, 48-69 (1948)
- 156 Reimann, Stanley, P.:
The Hyperplastic Reaction of the Skin to Sulfhydryl and its Significance in Neoplasia
Amer. J. Cancer (Lancaster) 15, 3 Suppl. 2149 (1931)
- 157 Reiner, Miriam and Michael X. Sullivan:
Cystine in Human Serum Proteins
Clin. Chemistry 2, 65-74 (1956)
zit. n. Ber. Biol., (Berlin) 185, 271 (1956)
- 158 Riley, J.F.:
Brit. Med. J. (London) 516 (1940) zit. n. 99

- 159 Roberts, E., A.L. Caldwell, G.H.A. Clowes, V. Suntzeff, C. Caruthers and E.V. Cowdry: Cancer Res. (Chicago) 9, 350 (1949)
zit. n. 27, S. 701 f
- 160 Roberts, E. and S. Frankel: Free Amino Acids in Normal and Neoplastic Tissues of Mice as Studied by Paper Chromatography
Cancer Res. (Chicago) 9, 645-648 (1949)
zit. n. 27 S. 701
- 161 Roberts Eugene and Sam Frankel:
Further Studies on Free Amino Acids in Normal and Neoplastic Tissues
Cancer Res. (Chicago) 10, 237 (1950)
- 162 Roberts Eugene and Garson H. Tishkoff:
Distribution of Free Amino Acids in Mouse Epidermis in Various Phases of Growth as Determined by Paper Partition Chromatography
Science (New York) 109, 14-16 (1949)
- 163 Roboz, Elizabeth, Walter C. Hess and Francis M. Forster:
Determination of Serum Proteins and Polysaccharides. Comparison of Neoplastic Diseases, particularly of the Central Nervous System
Arch. of Neur. 73, 536-543 (1955)
zit. u. Kongr. zbl. inn. Med. 167, 47 (1956)
- 164 Rondoni, P.:
Some Aspects of Carcinogenesis, in Advances in Cancer Research, edited by Jesse P. Greenstein and Alexander Haddow, New York, Academic Press 1955, Volume III, Page 171-221
- 165 Rose, William C., Robert L. Wixom, Haines B. Lockhart and G. Frederick Lambert:
The Amino Acid Requirement of Man
J. Biol. Chem. (Baltimore) 217, 987-995 (1955)

- 166 Sassenrath, E. Norberg and David M. Greenberg:
Tumor Host Relationships. I. Effects on
Free Amino Acid Concentrations of Cer-
tain Tissues
Cancer Res. (Chicago) 14, 563-569 (1954)
- 167 Sauberlich, H.E. and C.A. Baumann:
The Amino Acid Content of Certain Normal
and Neoplastic Tissues
Cancer Res. (Chicago) 11, 67-71 (1951)
- 168 Saxl, Paul:
Über die Störungen im Eiweisstoffwechsel
Krebskranker (Zugleich ein Beitrag zur
Kenntnis der Rhodanausscheidung)
Biochem. Zschr. (Berlin) 55, 224-244
(1913)
- 169 Saxl, Paul und Hugo Salomon:
Eine Schwefelreaktion im Harne Krebskran-
ker
Wien. klin. Wschr. (Wien) 24, 449-451
(1911)
- 170 Schneider, Erich und Albert Burger:
Der Vitamin B₁-Spiegel im Blut und Urin
und seine Veränderungen bei den Hyperthy-
reosen und bei der Krebskachexie
Klin. Wschr. (Berlin) 17, 905-907 (1938)
- 171 Schöberl, Alfons:
Zusammenhänge in der Chemie schwefel-
haltiger Naturstoffe
Naturwissenschaften (Berlin) 36, 121-125
und 149 - 153 (1949)
- 172 Schoenbach, E.B., E.B. Armistead and N. Weissman:
The Sulfhydryl Content of Normal and Ab-
normal Human Sera
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (New York)
73, 44-46 (1950)

- 173 Schoenbach, Emanuel B., Norman Weissman and Eleanor B. Armistead:
The Determination of Sulfhydryl Groups in Serum II. Protein Alterations associated with Disease
J. Clin. Invest. (Cincinnati) 30, 762-777 (1951)
- 174 Schoonover:
Amer. J. Cancer 23, 311-315 (1935)
zit. n. James Ewing, Neoplastic Diseases, 3. Edition W.B. Saunders Company, Philadelphia 1928, S. 77 und n. 81 S. 43
- 175 Schroeder, Wolfgang und Erhard Carstensen:
Papiererelektrophoretische Untersuchungen an Organen und Seren von Karzinomkranken
Ärztl. Forschg. (Würzburg) 9, 1/337-341 (1955)
- 176 Schulz, F.H.:
Die chemische Zusammensetzung der Fibrinflocke bei Pneumonien, Lebererkrankungen und Karzinomen
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. (München) 62, 568-571 (1956)
- 177 Schweigert, B.S., Barbara T. Guthneck, J.M. Price, J.A. Miller and E.C. Miller:
Amino Acid Composition of Morphological Fractions of Rat Livers and Induced Liver Tumors
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (New York) 72, 495-501 (1949)
- 178 Shacter, Bernhard, Cecil Entenman and Michael B. Shimkin:
Plasma Sulfhydryl Levels during Tumor Growth
Cancer Res. (Chicago) 12, 295, (1952)
- 179 Shemin, D. and D. Rittenberg:
Some Interrelationships in General Nitrogen Metabolism
J. Biol. Chem. (Baltimore) 152, 401 (1944) zit. n. 220

- 180 Steger, Friedrich: Med. Diss. München, 1958
- 181 Stepp, W., J. Kühnau und H. Schröder:
Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 7. Auflage, 1. Band, Enke Verlag, Stuttgart, 1952
- 182 Stuber Bernhard und Konrad Lang:
Über den Rhodanstoffwechsel, I. Mitteilung
Dtsch. Arch. klin. Med. (Berlin) 175,
564-567 (1933)
II. Mitteilung
Dtsch. Arch. klin. Med. (Berlin) 176,
213 (1933)
- 183 Sturm, A. und A. Pothmann:
Fraktionierte Blutschwefelbestimmungen
an gesunden und kranken Menschen
Zschr. klin. Med. (Berlin) 137, 467-477
(1940)
- 184 Tagawa Jusamuro:
Über die magensekretionserregende Wirkung
der salzsauren Aminosäuren
Biochem. Zschr. (Berlin) 243, 330-343
(1931)
- 185 Tannenbaum, Albert and Silverstone, Herbert:
Nutrition in Relation to Cancer
in: Advances in Cancer Research, edited
by Jesse P. Greenstein and Alexander
Haddow, Academic Press, New York,
1953 Volume I, Page 451 - 501
- 186 Tarver, H. and W.O. Reinhardt:
J. Biol. Chem. (Baltimore) 167, 395
(1947) zit. n. 78 S. 352
- 187 Tarver, Harold and Carl L. A. Schmidt:
The Conversion of Methionine to Cystine:
Experiments with Radioactive Sulfur
J. Biol. Chem. (Baltimore) 130, 67-79
(1939)

- 188 Tarver, Harold and Carl L. A. Schmidt:
J. Biol. Chem. (Baltimore) 146, 69
(1942) zit. n. 151 b S. 654
- 189 Thompson, J. W. and Carl Voegtlin:
Glutathione Content of Normal Animals
J. Biol. Chem. (Baltimore) 70, 793-800
(1926)
- 190 Toyoda, H., Kishi, S. and Nakahara, W.:
Quantitative Studies of the Total Sulfur
and Jodine in Normal and Malignant
Tissues
Gann (Tokvo) 29, 29-39 (1935)
zit. n. 50 und 81 S. 17
- 191 Tristram, G. R.:
Biochem. J. (London) 40, 721 (1946)
zit. n. 198 S. 157 f
- 192 Veen, A. G. van und Hyman A. J.:
Genesk Tijdschr. Ned. Indie 73, 991
(1933) zit. n. 171
- 193 Voegtlin Carl and H. W. Chalkey:
The Chemistry of Cell Division. I. The
Effect of Glutathione on Cell Division
in Amoeba Proteus
Publ. Health Rep. (Washington) 45,
3041-3063 (1930)
- 194 Voegtlin, C., Johnson, J. M. and J. W. Thompson:
Publ. Health Rep. (Washington) 51,
1689-1697 (1936) zit. n. 185
- 195 Voegtlin C. and M. E. Maver:
Publ. Health Rep. (Washington) 51,
1436-1444 (1936)
- 196 Voegtlin Carl and J. W. Thompson:
Glutathione Content of Tumor Animals
J. Biol. Chem. (Baltimore) 70, 801-
806 (1926)

- 197 Voegtlin, C. and J. W. Thompson:
 Publ. Health Rep. (Washington) 51,
 1429-1436 (1936) zit. n. 185
- 198 Waldschmidt-Leitz, Ernst: Chemie der Eiweisskörper, Stuttgart 1950
- 199 Waldschmidt-Leitz, E., O. Conrath, J. Gloeditsch:
 Versuche zur Diagnose bösartiger Ge-
 schwülste
 Naturwissenschaften (Berlin) 25, 60 (1937)
- 200 Waldschmidt-Leitz, E. und A. Schöffner:
 Über die Aktivierung der Proteolyse in
 bösartigen Geschwülsten
 Naturwissenschaften (Berlin) 18, 280 f
 (1930)
- 201 Weiss, Moriz:
 Über den Neutralschwefel des Harnes und
 seine Beziehungen zur Diazoreaktion sowie
 zur Ausscheidung der Proteinsäuren
 Biochem. Zschr. (Berlin) 27, 175 (1910)
- 202⁺ White, J. and H. B. Andervont:
 Effect of a Diet Relatively Low in Cy-
 stine on the Production of Spontaneous
 Mammary-Gland Tumors in Strain C 3 H
 Female Mice
 J. Nat. Cancer. Inst., (Washington) 3,
 449-451 (1943)
 zit.n. Referat in Cancer Res. (Chicago)
3, 710 (1943)
- 203⁺ White Julius and Howard B. Andervont:
 The Effect of a Diet relatively Low in
 Cystine on the Production of Spontaneous
 Breast Tumors in Virgin C 3 H Mice
 zit.n. Referat in Cancer Res. (Chicago)
3, 129 (1943)

204⁺ White, J. and J.E. Edwards:

Effect of Dietary Cystine on the Development of Hepatic Tumors in Rats Fed p-Dimethylaminoazobenzene (Butter Yellow)

J.Nat.Cancer.Inst. (Washington) 2, 535-538 (1942) zit. n. Referat in Cancer Res. (Chicago) 3, 340 (1943)

205⁺ White, J. and J.E. Edwards:

Effect of Supplementary Methionine or Choline plus Cystine on the Incidence of p-Dimethylaminoazobenzene Induced Hepatic Tumors

J.Nat.Cancer Inst. (Washington) 3, 43-59 (1943) zit. n. Ref. in Cancer Res. (Chicago) 3, 417 (1943)

206⁺ White J. and G.B. Mider: The Effect of Dietary Cystine on the Reaction of Dilute Brown Mice to Methylcholanthrene

J.Nat.Cancer Inst. (Washington) 2, 95-98 (1941) zit. n. Ref. in Cancer Res. (Chicago) 1, 978 (1941)

207⁺ White, J., G.B. Mider and W.E. Heston:

Note on the Comparison of Dosage of Methylcholanthrene on the Production of Leukemia and Sclerotic Lesions in Strain Dilute Brown Mice on a Restricted Cystine Diet

J.Nat.Cancer Inst. (Washington) 3, 453-454 (1943) zit. n. Ref. in Cancer Res. (Chicago) 3, 707 (1943)

208 White, Julius and Abraham White:

Inhibition of Growth of Rat by Oral Administration of Methylcholanthrene.
Effects of Dietary Cystine and Methionine Supplements
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (New York)
39, 527-529 (1938)

209 White Julius and Abraham White:

Inhibition of Growth of the Rat by Oral Administration of Methylcholanthrene, Benzpyrene, or Pyrene, and the Effects of Various Dietary Supplements
J. Biol. Chem. (Baltimore) 131, 149-161 (1939)

210 Willheim, R. und Kurt Stern:

Zur Frage des Glutathiongehaltes im Blute Krebskranker
Biochem. Zschr. (Berlin) 260, 180-186 (1933)

211 Williamson, M.B. and H.J. Fromm:

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (New York)
87, 366 (1954) zit. n. 99

212 Winzler, Richard J.:

Plasma Proteins in Cancer
in Advances in Cancer Research 1, 503-548
Academic Press, New York, 1953

213 Wohlgemuth, J.:

Über die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem.
40, 81-100 (1903 - 1904)

- 214 Wollaston, William Hyde: On Cystic Oxide, a New Species of Urinary Calculus, Philosophical Transactions of the Royal Society of London 223-230 (1810)
- 215 Womack, Madelyn, Kenneth S. Kemmerer and William C. Rose: The Relation of Cystine and Methionine to Growth
J. Biol. Chem. (Baltimore) 121, 403-410 (1937)
- 216 Womack, M. and W.C. Rose:
J. Biol. Chem. (Baltimore) 141, 375 (1941) zit. n. 151 b S. 654
- 217 Wood, John L. and Matthew E. Kraynak:
A Decrease in Plasma Sulfhydry Content in the Dog after Intravenous Administration of 3,4-Benzpyrene
Cancer Res. (Chicago) 13, 358-360 (1953)
- 218 Woodward, Gladys Estelle: Glutathione and Ascorbic Acid in Tissues of Normal and Tumour-Bearing Albino Rats
Biochem. J. (Cambridge) 29, 2405-2412 (1935)
- 219 Wuhrmann F. und Ch. Wunderly:
Die Bluteiweisskörper des Menschen
Verlag Benno Schwabe & Co, Basel, 1947
- 220 Zamecnik, Paul C.: The Use of Labeled Amino Acids in the Study of Protein Metabolism of Normal and Malignant Tissues. A Review
Cancer Res. (Chicago) 10, 659-667 (1950)

Die gebrauchten Abkürzungen halten sich an die Richtlinien von Periodica medica (3). Die bei indirekt zitierten Arbeiten angegebenen Zahlen beziehen sich auf die Nummern dieses Verzeichnisses.

Die mit ⁺ gekennzeichneten Arbeiten wurden nach Literatúrauszügen zitiert, die mir Herr Professor Dr. LEY freundlicherweise zur Verfügung stellte.

LEBENS LAUF

Am 27. April 1932 wurde ich, Rulaman Benedikt Roth, als zweiter Sohn des Münchner Bildhauers und Malers Karl Roth und seiner Ehefrau Maria, geb. Klotz, geboren. Von 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule und trat dann an das Maximiliansgymnasium, München, über, an dem ich 1951 absolvierte. Mit Freude, Genuss und Dankbarkeit erinnere ich mich an meine Lehrer, insbesondere an Dr. Albert Rupprecht ob seiner absoluten Gerechtigkeit und seines eigenartig trockenen Humors, an Dr. Karl Bosl ob seiner überschäumenden altbayrischen Vitalität und an den väterlichen Leiter der Schule, Direktor Andreas Schwerd.

Ab Wintersemester 1951/52 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München Medizin. Meinen Krankenpflagedienst leistete ich im Städtischen Krankenhaus München Am Biederstein ab, als Famulus war ich an der II. Medizinischen Klinik der Universität München und am Kreiskrankenhaus Mollersdorf/Ndb. tätig. Zu meinen akademischen Lehrern zählten Benno Romeis, Robert Heiss, T.v. Lanz, Richard Wagner, Gustav Bodechtel, R. Fikentscher und E.K. Frey. Am 6.12.1956 vollendete ich das medizinische Staatsexamen.

121

Infolge eines Versehens wurde im vorliegenden Text
zum Teil ß, zum Teil ss an Stelle von B geschrieben.
Wegen technischer Schwierigkeiten konnte dies nicht
mehr einheitlich gestaltet werden, wofür um Nach-
sicht gebeten wird.

